Füllstoffgesteuerte Freisetzung aus Matrixarzneiformen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Universität Düsseldorf

vorgelegt von

PETER KURKA

aus Ratibor

Düsseldorf 1985

Füllstoffgesteuerte Freisetzung aus Matrixarzneiformen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Universität Düsseldorf

vorgelegt von

PETER KURKA

aus Ratibor

Düsseldorf 1985

1. Berichterstatter: Professor Dr. B. C. Lippold
2. Berichterstatter: Professor Dr. H. P. Merkle

Tag der mündlichen Prüfung: 4.7.1985

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Pharmazeutische Technologie der Universität Düsseldorf durchgeführt.

Herrn Professor Dr. B.C. Lippold, unter dessen Anleitung diese Arbeit entstand, danke ich herzlich für die vielfältige Förderung und jederzeit gewährte großzügige Unterstützung meiner Untersuchungen.

Mein Dank gilt weiterhin allen Mitarbeitern am Institut für Pharmazeutische Technologie, die durch ihre Mitarbeit zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Inhaltsverzeichnis

		Seite
A	Einführung	1
B	Allgemeine Modellvorstellungen	5
	1. Matrixfreisetzung	6
	1.1 Lösungsmatrix	6
	1.2 Suspensionsmatrix	7
	1.3 Matrices mit inerten Füllstoffen	8
	2. Modelle zur Beschreibung des Freigabeverhaltens aus Laminaten	11
	2.1 Verlauf bis zum Einstellen des stationären Zustandes	14
	2.1.1 Lag-time-Fall	15
	2.1.2 Burst-effect-Fall	16
	2.2 Berechnung der Einstellung des stationären Zustandes	17
	3. Einfluß der Tortuosität auf die Diffusion	18
C	Untersuchungsergebnisse	23
	I. Charakteristika des Arzneistoffes Bupranolol	23
	1. Pharmakologisches Profil	23
	2. Physikalisch-chemische Kenndaten	24
	2.1 Löslichkeits-pH-Profil	25
	2.2 Potentiographische pK_s-Wert Bestimmung	30
	3. Löslichkeiten	31
	4. Stabilität	31
	II. Konzeption eines Laminates mit Steuerzone	32

III. Freisetzungsmethode und ihre Standardisierung 34
1. Versuchsanordnung 34
2. Standardisierung 36

IV. Modelltestung am Träger Vaselin 38
1. Sättigungslöslichkeit für Bupranolol in Vaselin 38
2. Diffusionskoeffizienten in Lösungssalben 41
2.1 Einfluß von Scherkräften 41
2.2 Einfluß der Lagerzeit 45
2.3 Einfluß von Lufteinschluß und Blutung 49
2.4 Zusammenfassung 52
3. Suspensionssalben 54
4. Laminate mit ZnO als Füllstoff 58
4.1 Simulierung der experimentellen Profile 58
4.2 Einfluß schwankender Steuerzonendicke auf D_M 61
4.3 Laminate mit füllstofffreien Steuerzonen 62
4.4 Freisetzungsprofile gelagerter Laminate 66
4.5 Zusammenfassung 69

V. Modelltestung am Träger Polyethylen-Paraffin-Gel (Plastibase^R) 70
1. Bestimmung der Sättigungslöslichkeit 70
2. Bestimmung des Diffusionskoeffizienten 75
2.1 Lösungssalben 75
2.2 Suspensionssalben 75
3. pH-Veränderungen bei Freisetzung von Suspensionssalben 76
4. Matrices mit Füllstoff 78
5. Tortuositätsberechnungen 82
6. Freisetzung aus Laminaten 84
6.1 Füllstofffreie Steuerzonen 84
6.2 Füllstoffhaltige Steuerzonen 87
6.3 Laminate mit einem Preßling als Reservoir 104

VI. Kurvendiskussion und -auswertung 108
1. Auftragung gegen t 108
2. Momentanalyse der Freisetzungsprofile 111
3. Kurvenvergleichsverfahren 120

VII. Modelltestung am Träger Silicon 129
1. Anforderungen 129
2. Literaturangaben für die D_{eff}-Werte einiger Polymere 133
3. Auswahl geeigneter Silicone 136
4. Untersuchungen am Elastomeren Silgel 601^{R} 137
4.1 Voruntersuchungen 138
4.2 Bestiummung des Verteilungskoeffizienten 141
4.3 Bestimmung des Diffusionskoeffizienten 144
4.3.1 Lösungsmatrices 144
4.3.2 Suspensionsmatrices 148
4.4 Laminate 152
5. Untersuchungen am Elastomeren Silastic^{R} 382 158
5.1 Quellungsverhalten, Verteilungskoeffizienten und Löslichkeit 158
5.2 Bestimmung des Diffusionskoeffizienten 159
5.3 Laminate 163

VIII. Modellrechnungen zur galenischen Entwicklung von Laminaten 171
1. Einflußfaktoren bei der Laminatfreisetzung 171
2. Eigungstest des Laminatmodelles am Beispiel der Transdermalen Therapeutischen Systeme Nitroderm TTS^{R} und Scopoderm TTS^{R} 184

D Statistische Daten und Auswertung 190
1. Faktorielles Design zur Standardisierung der Freigabebedingungen 190
2. Vaselin 193

2.1 Reproduzierbarkeit des Auswalzens von Vaselinschichten 193
2.2 Diffusionskoeffizienten in Lösungssalben 194
2.3 Penetrometerwerte in Lösungssalben 201
2.4 Diffusionskoeffizienten in Suspensionssalben 202
3. Polyethylen-Paraffin-Gel 204
3.1 Diffusionskoeffizienten in Lösungssalben 204
3.2 Diffusionskoeffizienten in Suspensalben 207
3.3 Vergleich der Diffusionskoeffizienten in Lösungs- und Suspensionssalben 208
3.4 Diffusionskoeffizienten in füllstoffhaltigen Salben 209
4. Diffusionskoeffizienten in Silgel^{R} 601 211
5. Diffusionskoeffizienten in Silastic^{R} 382 215
6. Verteilungskoeffizienten 218

E Experimenteller Teil 222
I. Physikalisch-chemische Eigenschaften von Bupranolol 222
1. Schmelzpunkt, Reinheit 222
2. Analytik 223
2.1 Überprüfung der Störanfälligkeit durch Trägermaterialien 224
2.2 Überprüfung der Störanfälligkeit durch Zinkionen 224
225
3. Stabilität 225
4. Potentiographische pK_s-Wert Bestimmung 226
5. Löslichkeiten 227
5.1 pH-abhängige Löslichkeit in Wasser 227
5.2 Löslichkeiten in Propylenglykol/Wasser-Gemischen 228
5.3 Löslichkeit in flüssigem Paraffin 228
5.4 Löslichkeit in Salbengrundlagen bzw. Siliconen 229

6. Dichte 230

II. Dichtebestimmung der Träger und Füllstoffe 230
1. Füllstoffe und Silicone 230
2. Halbfeste Träger 231

III. Herstellung der Salben bzw. Matrices und der Laminate 234
1. Lösungssalben 234
2. Silicon-Lösungsmatrices 234
3. Suspensionssalben/Suspensionsmatrices 235
4. Herstellung von Bupranolopreßlingen 235
5. Laminate 236
6. Bestimmung der Dicke der Steuerzonen 241

IV. Freisetzungsapparatur 242

V. Gehaltsbestimmung und Konsistenzmessung von Salben 243
1. Gehaltsbestimmung 243
2. Konsistenzmessungen 244

VI. Sorption von Bupranolol/Bupranololhydrochlorid an Hilfsstoffe 245

VII. pH-Verschiebungen während der Freisetzungen 248

VIII. Verwendete Hilfsstoffe und Hersteller 252

F Zusammenfassung 254

G Literaturverzeichnis 259

A Einführung

Neben den traditionsreichen Zubereitungen der Salben oder der Matrixtabletten finden Matrixarzneiformen auch Eingang in die Realisierung Transdermaler Therapeutischer Systeme (9, 20, 27, 71, 74, 81, 144). Bei dieser jüngeren Applikationsform wird versucht, eine ganze Reihe von Vorteilen gegenüber herkömmlichen Arzneiformen zu nutzen:

Die Kontinuität der Arzneistoffversorgung erlaubt auch bei Wirkstoffen mit kurzer Eliminationshalbwertszeit ähnlich wie eine Infusionstherapie die Einstellung zumindest annähernd konstanter Blutspiegel (52, 90, 135, 136). Durch die kontrollierte Invasion können Plasmakonzentrationsspitzen und die damit einhergehende Betonung der Nebenwirkungen vermieden werden. Außerdem kann beispielsweise bei Betablokkern, die aufgrund ihres ausgerägten First-pass-Effektes (18) bei peroraler Applikation relativ hoch dosiert werden müssen, die Dosis reduziert werden. Durch transdermale Applikation kann die erste Leberpassage vermieden und erheblich Arzneistoff gespart werden. Darüberhinaus sind die heute üblichen Transdermalen Therapeutischen Systeme auf Anwendungsintervalle zwischen 24 Stunden und drei Tagen konzipiert (9), wodurch einer unregelmäßigen Selbstmedikation der Patienten entgegengewirkt wird. Nicht zuletzt durch ihre "Bedienungsfreundlichkeit" erfreuen sich die Nitroglycerinpflaster bei gleicher Bioverfügbarkeit (71) bei Patienten einer höheren Beliebtheit. Im

Bedarfsfall kann bei ausgeprägten Nebenwirkungssymptomen ein Transdermales Therapeutisches System entfernt werden.

Den Vorteilen steht eine ganze Reihe von Nachteilen gegenüber, so daß der Applikationsweg über die Haut sicherlich nicht global für alle Arzneistoffe gewählt werden kann. Wie aus den pH-abhängigen Resorptionsraten von Scopolamin hervorgeht (135), scheiden aus Gründen der unzureichenden Penetration durch die Haut alle Wirkstoffe aus, die als gut wasserlösliche Salze vorliegen. Nach der heute üblichen Auffassung ist der Transport durch die Haut ein passiver Diffusionsprozeß durch das Stratum Corneum (5, 6, 127), der in hohem Maß von der Lipophilie des diffundierenden Moleküls abhängt. Parallele Transportwege über Haarfollikel oder Schweißdrüsengänge sind bei einem Anteil von 0,1-1% der Hautoberfläche nur von marginaler Bedeutung (123). Auch Substanzen mit hohen Molekulargewichten können kaum zur transdermalen Therapie herangezogen werden (5). Nachteilig bei begrenzter Penetration sind daneben Arzneistoffe, die nur bei relativ hohen Plasmakonzentrationen ihren therapeutischen Effekt entfalten. Zusätzliche Probleme können durch Hautirritationen entstehen, die als Folge der langanhaltenden Okklusion beziehungsweise einer Reizung durch den Wirkstoff oder die zugesetzten Hilfsstoffe auftreten. Schließlich ist zu prüfen, ob der Substanzbedarf circadianen Schwankungen unterliegt, weil dann ein weitgehend konstanter Blutspiegel nicht der optimalen Therapie entspricht.

Heutige Transdermale Therapeutische Systeme lassen sich vorwiegend in Matrixarzneiformen und Systeme mit Steuermembran unterteilen (9, 27, 69, 74, 81, 110, 111, 144). Jedoch scheint das Ziel, die Arzneistoffversorgung mit dem System zu steuern, nicht immer erreicht worden zu sein: So konnten Chien (20) und Michaels (101) zeigen, daß die In-vivo-Penetrationsraten von Nitroglycerin aus den Systemen Nitro-dur^{TM}, Nitradisc^{R} und Nitroderm TTS^{R} um etwa 50 Prozent kleiner waren als die In-vitro-Raten, was auf eine Steuerung durch die Haut hinweist.

Dagegen wurde am Beispiel des Deponit^{R} (144) und des Scopoderm TTS^{R} gezeigt, daß In-vivo- und In-vitro-Raten praktisch identisch sind (135). Das wurde vor allem deshalb erreicht, weil die Freisetzung von Nitroglycerin die mittlere Penetrationsrate durch die Haut nicht überschreitet, beziehungsweise wird im Fall des Scopolamins (101, 135) dieser Grenzwert (= 4µg/cm^2 pro h) deutlich unterschritten (2µg/cm^2 pro h). Scopoderm TTS^{R} enhält in Mineralöl suspendiertes Scopolamin (=Reservoir), das auf seinem Weg zur Haut durch eine mikroporöse Polypropylenmembran und anschließend durch eine Adhäsivschicht diffundiert. Der Arzneistoff ist in so hohem Überschuß vorhanden, daß über die gesamte Anwendungsdauer von drei Tagen ein linearer Konzentrationsgradient an der steuernden Membran aufrecht erhalten werden kann (52, 17, 136).

Im Rahmen dieser Arbeit soll die Freisetzung aus einer Matrix, die den Wirkstoff suspendiert enthält, so beeinflußt werden, daß sich möglichst rasch ein sta-

tionärer Zustand ausbildet, der sich möglichst lange aufrecht erhalten läßt. Dabei ist beabsichtigt, die Steuerung nicht durch den Einsatz einer Polymermembran zu erreichen. Vielmehr soll ähnlich wie bei den Arbeiten von z.B. Borodkin und Tucker (10), Donbrow und Samuelov (31) beziehungsweise Olanoff et al. (108) ein Schichtenlaminat zum Ziel führen: Neu ist allerdings, daß Reservoir und Steuerzone aus dem gleichen Trägermaterial bestehen. Der Diffusionswiderstand in der Steuerschicht wird insbesondere durch Einsatz inerter Füllstoffe variiert.

Als Arzneistoff wird Bupranolol (DL-1-(tert.-Butylamino)-3-(2'-chlor-5'-methylphenoxy)-2-propanol) gewählt. Abgesehen von den für eine transdermale Applikation günstigen physikalisch-chemischen Parametern ist die pharmakologische Wirkungsstärke ausreichend hoch, um auch bei transdermaler Applikation eine sichere Therapie zu gewährleisten (58, 70, 113). Zudem erscheint wegen der 90%-igen First-pass-Inaktivierung (18) die substanzsparende transdermale Applikation als eine sinnvolle Alternative zu peroralen Darreichungsformen.

B. Allgemeine Modellvorstellungen

Die im folgenden aufgeführten Gleichungen zur Beschreibung von Matrixfreisetzungen gelten nur unter bestimmten Voraussetzungen: So muß der Diffusionskoeffizient unabhängig von Ort und Zeit sein, wenn einfache Zeitgesetze wie die Gl. 1 - Gl. 18 zur Beschreibung der Kinetik herangezogen werden sollen (25).

Bei Lösungssalben hat Gl. 1 nur dann Gültigkeit, wenn nicht mehr als 30 bis 50% des eingesetzten Arzneistoffes freigesetzt werden.

Im Fall der Suspensionssalben müssen die Partikel homogen verteilt und ihre Größe muß klein sein im Verhältnis zur Diffusionsstrecke. Die Auflösungsgeschwindigkeit darf keinen limitierenden Einfluß auf den Diffusionsvorgang ausüben, der unter stationären bzw. quasistationären Bedingungen ablaufen soll.

Sowohl für Lösungs- als auch für Suspensionssalben werden inerte Matrices vorausgesetzt, was bedeutet, daß sich Matrix und Akzeptor nicht miteinander vermischen. Der freigesetzte Arzneistoff muß rasch von der Phasengrenzfläche abtransportiert und die Rückverteilung in die Matrix verhindert werden (=Sink-Bedingungen).

1. Matrixfreisetzung

Bei der angestrebten Konzeption des Laminates dient eine Suspensionsmatrix als Arzneistoffreservoir. Die Freisetzung aus einer Matrix verläuft proportional zu $\sqrt{t}$, da der Arzneistoff mit zunehmender Zeit größere Wege bis zum Übertritt in den Akzepzor zurücklegen muß.

1.1 Lösungsmatrix

Die Freigabe aus einer Lösungsmatrix in einen Sink hinein beschreibt Gl.1 (25, 58):

$$Q = 2 \cdot F \cdot c_o \cdot \sqrt{\frac{D_M}{\pi} \cdot t} \qquad \text{Gl. 1}$$

Q : zur Zeit t freigesetzte Arzneistoffmenge (mg)
F : Freisetzungsfläche (cm^2)
c_o: Anfangskonzentration des Arzneistoffes (mg/cm^3) in der Matrix
D_M: effektiver Diffusionskoeffizient des Arzneistoffes in der Matrix (cm^2/s)

Gl. 1 ist eine Vereinfachung von Gl. 2, die die Freigabe aus einer Lösungsmatrix für beliebige Werte von t beschreibt (16, 25): Die Gleichung gilt in dieser Form für den Fall, daß sich Akzeptor und Matrix nur an einer Phasengrenzfläche berühren (72).

$$Q = F \cdot \left\{ Q_\infty \left(1 - \sum_1^\infty \frac{8 \exp\left(-D_M (2n+1)^2 \pi^2 t / 4d^2\right)}{(2n+1)^2 \pi^2} \right) \right\} \qquad \text{Gl. 2}$$

Q_∞: zur Zeit $t = \infty$ freigesetzte Arzneistoffmenge
n : Laufvariable
d : Schichtdicke der Lösungssalbe

1.2 Suspensionsmatrix

Auch für die Beschreibung der Freisetzung aus Suspensionssalben können Gleichungen mit unterschiedlicher Genauigkeit herangezogen werden (53, 55, 75).
Ohne Einschränkung bezüglich des Verhältnisses c_o/c_s gilt Gl. 3, wobei c_s (mg/cm^3) die Sättigungskonzentration des Arzneistoffes in der Matrix ist (75).

$$Q = F \sqrt{D_M \cdot c_s \left(2c_o - \frac{2}{3} c_s\right) \cdot \frac{c_o - 0{,}88 c_s}{c_o - 0{,}89 c_s} \cdot t} \qquad \text{Gl. 3}$$

Wenn $c_o > 1{,}1 \cdot c_s$ kann Gl.4 mit ausreichender Genauigkeit benutzt werden (75):

$$Q = F \sqrt{D_M \cdot c_s \left(2c_o - \frac{2}{3} c_s\right) \cdot t} \qquad \text{Gl. 4}$$

Entsprechend gilt ab einem Verhältnis von $c_o / c_s = 6$ Gl. 5 (53):

$$Q = F \sqrt{D_M \cdot c_s \left(2c_o - c_s\right) \cdot t} \qquad \text{Gl. 5}$$

Wenn $c_o >> c_s$ vereinfacht sich Gl. 5 zu Gl. 6:

$$Q = F \sqrt{2 \cdot D_M \cdot c_o \cdot c_s \cdot t} \qquad \text{Gl. 6}$$

Der Fehler , der sich bei Verwendung einer zu ungenauen Formel ergibt, kann nach Schneemann (131) bis zu 30% betragen, bezogen auf den effektiven Diffusionskoeffizienten in der Matrix.

1.3 Matrices mit inerten Füllstoffen

Der Effekt von inerten Füllstoffen auf Diffusionsprozesse in heterogenen Medien wurde von mehreren Autoren diskutiert (6, 35, 37, 38, 39, 56). Einerseits wird die für die Diffusion zur Verfügung stehende Fraktion an Diffusionsmedium - im folgenden ε genannt - verringert, andererseits verlängern sich die Diffusionswege um den Tortuositätsfaktor τ (39).
Bei Füllstoffen mit ausgeprägtem Sorptionsvermögen müssen die jeweiligen Adsorptionskonstanten berücksichtigt werden. Überdies muß bekannt sein, ob bei gegebenen Verhältnissen zwischen Sorbendum und Sorbens die Sorption durch den konzentrationsabhängigen oder den konzentrationsunabhängigen Teil der Langmuirschen Adsorptionsisotherme beschrieben werden kann (35, 38, 39, 56). Für einfachere Versuchsauswertungen empfehlen sich deshalb inerte Füllstoffe.

Zur mathematischen Erfassung der Freigabe aus einer Matrix mit eingearbeitetem Füllstoff liegen zur Zeit noch keine expliziten Modelle vor. Am ehesten vergleichbar ist dieser Fall mit den Verhältnissen bei solchen Matrices, bei denen im Verlauf der Freisetzung Wirkstoff durch das Akzeptormedium ausgewaschen wird (54). Hierbei entsteht aus der anfangs kompakten Matrix ein zunehmend poröses Gebilde. In den durch

den Auslaugprozeß entstehenden gewundenen Kanälen bzw. Poren beherrschen der Diffusionskoeffizient und die Löslichkeit im Akzeptormedium sowie Porosität und Tortuosität der Matrix die Freisetzung.

$$Q = F\sqrt{D_{Ak} \cdot \frac{\varepsilon}{\tau} \cdot c_{Ak} \,(2c_o - \varepsilon \cdot c_s) \cdot t} \qquad \text{Gl. 7}$$

D_{Ak} : Diffusionskoeffizient im Akzeptor (cm^2/s)
c_{Ak} : Sättigungskonzentration im Akzeptor (mg/cm^3)
ε : Porosität der Matrix
τ : Tortuosität in der Matrix
c_o : Anfangskonzentration in der Matrix (mg/cm^3)

Wie sich mit Computersimulationen zeigen läßt, kann bei homogener Verteilung des Arzneistoffs und bei einer Korngröße von etwa 10µm erst bei Anfangskonzentrationen ab 30% damit gerechnet werden, daß der Akzeptor alle Kristalle in der Matrix erreicht (78).

Vertauscht man gedanklich die Porosität in der zurückbleibenden ausgelaugten Matrix mit dem Anteil an Diffusionsmedium ε in der Matrix mit inerten Füllstoffen, so ergibt sich eine Analogie auch insofern, als dem Gehalt an Füllstoff der Volumenanteil des ausgelaugten Trägerkörpers entspricht. Der Löslichkeit im Akzeptor entspricht die Löslichkeit des Arzneistoffs im jeweiligen Diffusionsmedium. Dementsprechend bezeichnet c_o die Anfangskonzentration im Diffusionsmedium.

Als weitere Hypothese soll gelten, daß der zu beobachtende Einfluß des Füllstoffgehaltes auf die Freigabeprofile durch den Faktor $\frac{\varepsilon}{\tau}$ allein erfaßt werden kann. Gl. 8 wird demnach immer dann zur Auswertung herangezogen, wenn in eine Suspensionsmatrix zusätzlich Füllstoffe inkorporiert werden:

$$Q = F \sqrt{D_M \cdot \frac{\varepsilon}{\tau} \cdot c_s \, (2c_o - c_s) \cdot t} \qquad \text{Gl. 8}$$

Entsprechend wird für den analogen Fall bei Lösungsmatrices Gl. 9 angewendet :

$$Q = 2 \cdot F \cdot c_o \sqrt{\frac{D_M}{\pi} \cdot \frac{\varepsilon}{\tau} \cdot t} \qquad \text{Gl. 9}$$

Gl. 9 steht allerdings im Gegensatz zu dem Vorschlag von Desai et al., die zur Beschreibung der Freisetzungen aus Komprimaten Gl. 10 verwendeten (30):

$$Q = 2 \cdot F \cdot \varepsilon \cdot c_o \sqrt{\frac{D_M}{\pi} \cdot \frac{\varepsilon}{\tau} \cdot t} \qquad \text{Gl. 10}$$

Aus den experimentell gewonnenen Geradensteigungen der Auftragung Q gegen $\sqrt{t}$ können über Gl. 8 bzw. Gl. 9 experimentelle Werte für die Tortuosität bestimmt werden. Damit eröffnet sich die Möglichkeit, theoretisch zugängliche Tortuositäten mit den experimentell bestimmten zu überprüfen.

2. Modelle zur Beschreibung des Freigabeverhaltens aus Laminaten

Nach Roseman und Higuchi (121) kann die Freisetzung aus einer Matrix durch adhärierernde Grenzschichten beeinflußt werden. Bei niedriger Dicke der Entleerungszone h in der Matrix tritt zu Beginn der Freisetzung eine von der adhärierenden Grenzschicht bestimmte Kinetik nullten Ordnung auf ("boundary diffusion layer"-Kinetik). Mit wachsender Entleerungszone folgt eine Übergangsphase, die sich weder einer nullten Ordnung noch dem Quadratwurzelgesetz zuordnen läßt, bevor bei Überschreiten einer kritischen Größe für h die Freisetzung matrixkontrolliert verläuft. Gl.13 und Gl.14 bzw. Gl. 15 können näherungsweise zur Modellierung der Freisetzung eingesetzt werden, wenn sich Matrix und Akzeptor nur an einer Fläche berühren (121). Voraussetzung hierbei ist, daß die Anfangskonzentration in der Salbe sehr viel größer als die Sättigungskonzentration ist.

$$h^2 + \frac{D_M \cdot h \cdot d}{V_K \cdot D_{Ak}} = \frac{D_M \cdot c_s}{c_o} \cdot t \qquad \text{Gl. 13}$$

$$Q = F \cdot c_o \cdot h \qquad \text{Gl. 14}$$

$$Q = \frac{F \cdot D_M \cdot D_B \cdot V_K \cdot c_s}{h \cdot D_{Ak} \cdot V_K + d \cdot D_M} \cdot t \qquad \text{Gl. 15}$$

h : Entleerungszone in der Matrix
D_M : effektiver Diffusionskoeffiztient in der Matrix
c_s : Sättigungslöslichkeit im Akzeptor
c_o : Anfangskonzentration in der Matrix
D_{Ak} : effektiver Diffusionskoeffizient im Akzeptor
d : Dicke der adhärierenden Grenzschicht
V_K : Verteilungskoeffizient zwischen Akzeptor/Matrix

Wenn $h^2 << (D_M \cdot h \cdot d) / D_{Ak} \cdot V_K$, so kann Gl.13 zu Gl. 16 vereinfacht werden (stationärer Zustand):

$$Q = \frac{F \cdot D_{Ak} \cdot c_s \cdot V_K}{d} \cdot t \qquad \text{Gl. 16}$$

Die Freisetzung wird in dieser Phase allein von den Eigenschaften der adhärierenden Schicht und vom Verteilungskoeffizienten bestimmt, weshalb sie verteilungskontrolliert genannt wird (37).

Sobald $h^2 >> (D_M \cdot h \cdot d) / D_{Ak} \cdot V_K$ ist, verläuft die Freigabe matrixkontrolliert und Gl.13 führt durch Vereinfachung zu Gl. 6.

Diese Vorstellungen lassen sich auf die Freigabe aus Laminaten übertragen. An Stelle der adhärierenden Grenzschicht tritt die entsprechende Steuerbarriere (D_{Ak} entspricht jetzt D_B), die durch Variation ihrer Dicke und ihres Füllstoffgehaltes unterschiedlich die Freisetzung aus dem Reservoir beeinflußt. Die Grenz-

schicht zwischen Steuerzone und Akzeptor hat gemessen am Diffusionswiderstand der Steuerzone keinen Einfluß auf die Freisetzung.

Mit Gl. 15 lassen sich experimentelle Profile nur abschnittsweise beschreiben. Die Übergangsphase zwischen nullter Ordnung und Matrixkontrolle kann mit dieser Gleichung nicht erfaßt werden. Dagegen geben Loth und Hailer (48, 95, 96) beziehungsweise Schneemann (131) Formeln an, mit deren Hilfe das Profil einer Laminatfreisetzung nach Einstellung des stationären Zustandes im Gesamtverlauf modelliert werden kann. Bei Gl. 17 (Hailer 1981) wird vorausgesetzt, daß die Konzentration an der Grenzfläche Reservoir/Steuerzone konstant bleibt, während bei Gl. 18 (Schneemann 1983) diese Voraussetzung nicht mehr gemacht werden muß.

$$Q = \frac{-d \cdot D_M \cdot c_s}{D_B} + \sqrt{\left\{\frac{d \cdot D_M \cdot c_s}{D_B}\right\}^2 + 2 \cdot c_o \cdot c_s \cdot D_M \cdot t}$$

Gl. 17

$$t = \frac{a \cdot Q}{2 \cdot c} + \frac{b \cdot Q^2}{4 \cdot c} + \frac{(b \cdot Q + a)\sqrt{(b \cdot Q + a)^2 - 4 \cdot c}}{4 \cdot b \cdot c}$$

$$- \frac{1}{b} \ln\left(\sqrt{(b \cdot Q + a)^2 - 4 \cdot c} + b \cdot Q + a\right)$$

$$+ \frac{1}{b} \ln\left(\sqrt{a^2 - 4 \cdot c} + a\right) - \frac{a}{4 \cdot b \cdot c}\sqrt{a^2 - 4 \cdot c}$$

Gl. 18

wobei

$$a = \frac{2 \cdot c_o \cdot F \cdot V_K}{d/D_B} \qquad b = \frac{2 \cdot V_K^2}{R_B^2 \cdot D_V}$$

$$c = \frac{(2 \cdot c_o - c_s) \cdot c_s \cdot F^2 \cdot V_K^2}{(d/D_B)^2}$$

2.1 Verlauf bis zum Einstellen des stationären Zustandes

Die bisher dargelegten Modelle können die Freisetzung erst nach Einstellen des stationären bzw. quasistationären Zustandes beschreiben. Eine Lösung für die mathematische Beschreibung des Freigabeprofils aus Laminaten für den Zeitraum von t=0 bis $t=t_{ss}$ (=Anlaufphase) erhält man, wenn man das 2. Ficksche Gesetz (Gl. 19) für die entsprechenden Randbedingungen löst.

$$\frac{dc}{dt} = D \frac{d^2c}{dx^2} \qquad \text{Gl. 19}$$

Der Zeitpunkt t_{ss} charakterisiert den Beginn des stationären Zustandes, bei dem in der Steuerzone ein linearer Konzentrationsgradient etabliert ist. Abhängig vom Arzneistoffgehalt in der Steuerschicht erhält man den sogenannten Lag-time-Fall ($c_B = 0$) oder den

Burst-effect-Fall ($c_B \neq 0$).

2.1.1 Lag-time-Fall

Crank (25) gibt für diesen Fall folgende Formel an:

$$\frac{Q}{F} = \frac{D_B \cdot c_s}{d} t - \frac{d \cdot c_s}{6} - \frac{2dc_s}{\pi^2} \sum_1^{\infty} \frac{(-1)^n}{n^2} \cdot e^{(-D_B \cdot n^2 \cdot \pi^2 \cdot t/d^2)}$$

Gl. 20

Für große t-Werte geht Gl.18 nach Überschreiten von t_{ss} in eine Geradengleichung über:

$$\frac{Q}{F} = \frac{D_B \cdot c_s}{d} \left\{ t - \frac{d^2}{6D_B} \right\}$$

Gl. 21

Gl. 21 beschreibt auch den Fall der Diffusion aus einer Donatorphase (gesättigte wäßrige Lösung mit Bodenkörper) durch eine Membran bei Sink - Bedingungen im Akzeptor (80).
Aus dem Achsabschnitt auf der Zeitachse (= lag time) kann mit Gl.22 D_B bestimmt werden:

$$D_B = \frac{d^2}{6t_1}$$

Gl. 22

t_1 : Achsabschnitt auf der Zeitachse

2.1.2 Burst-effect-Fall

Wenn die Steuerzone mit Arzneistoff gesättigt ist, ergibt sich entsprechend den geänderten Randbedingungen Gl. 23 als Lösung für Gl. 19 (25):

$$\frac{Q}{F} = \frac{D_M \cdot c_s}{d} \cdot t + \frac{d \cdot c_s}{3} - \frac{2 \cdot d \cdot c_s}{2} \cdot \sum_1^{\infty} \frac{c_s \cdot \cos(n\pi)}{n^2} \left(1 - e^{(-D_B \cdot n^2 \cdot \pi^2 \cdot t/d^2)} \right) - \frac{4 \cdot c_s \cdot d}{2} \sum_0^{\infty} \frac{1}{(2m+1)^2} \left(1 - e^{(-D_B \cdot (2m+1)^2 \cdot \pi^2 \cdot t/d^2)} \right)$$

Gl. 23

Auch bei Gl. 23 ergibt sich für große t-Werte eine Geradengleichung, wobei analog zu Gl.22 aus dem Achsabschnitt auf der Zeitachse der Diffusionskoeffizient in der Barriere berechnen läßt:

$$\frac{Q}{F} = \frac{F \cdot D_B \cdot c_s}{d} \left\{ t + \frac{d^2}{3 \cdot D_B} \right\}$$

Gl. 24

$$D_B = \frac{d^2}{3 \cdot t_B}$$

t_B : negativer Abschnitt auf der Zeitachse bei Burst-effect-Fall

2.2 Beginn des stationären Zustandes

Mit den Gleichungen Gl. 17, Gl. 18, Gl. 20 und Gl. 23 lassen sich die in 2 und 2.1 beschriebenen Phasen der Laminatfreisetzungen, nämlich Anlaufphase und stationärer Zustand beschreiben. Zusätzlich muß berechnet werden, wann das Laminat den stationären Zustand erreicht hat, da ab diesem Zeitpunkt das Profil mit den Gleichungen 17 bzw. 18 erfaßt wird. Baker und Lonsdale (4) geben Gleichungen an, mit denen beliebig genau t_{ss} berechnet werden kann. Gl. 26 gilt, wenn kein Arzneistoff in der Steuerzone enthalten ist, Gl. 27, wenn die Steuerzone mit Arzneistoff gesättigt ist.

Für den Lag-time-Fall gilt:

$$\frac{J_t}{J} = 1 - 2e^{\left\{\frac{-D_B \cdot \pi^2 \cdot t}{d^2}\right\}} \qquad \text{Gl. 26}$$

Für den Burst effect Fall gilt :

$$\frac{J_t}{J} = 1 + 2e^{\left\{\frac{-D_B \cdot \pi^2 \cdot t}{d^2}\right\}} \qquad \text{Gl. 27}$$

J_t / J : Quotient aus aktuellem Flux und der Rate im stationären Zustand

Somit ergibt sich folgende Vorgehensweise für die Si-

mulierung der experimentell erhaltenen Profile: Zunächst wird mit Gl. 26 bzw. Gl. 27 der Beginn des stationären Zustandes (= t_{ss})berechnet (wobei als Wert für den Quotienten J_t/J = 0,999 bzw. 1,001 in die Gleichungen eingesetzt werden). Zwischen t=0 und $t=t_{ss}$ läßt sich je nach Versuchsbedingungen mit Hilfe von Gl. 20 bzw. Gl. 23 das Experiment in seinem Anfangsverlauf modellieren. Ab $t=t_{ss}$ kann dann wahlweise mit Gl. 17 oder Gl. 18 der Rest des Profils simuliert werden.

t_{ss} wird innerhalb dieser Arbeit mit einer Genauigkeit von 0,1% berechnet. Bei ungenaueren Berechnungen für t_{ss} mindert sich die Qualität der Anpassung durch zu frühen Wechsel der zugrunde liegenden Gleichungen. Für die Simulierung des Endteils der Profile wird durchgehend Gl. 17 verwendet, da die Anpassung mit der einfacheren Formel genügend exakt durchgeführt werden kann. Mit Gl. 18 konnten keine genaueren Simulationen erstellt werden.

3. Einfluß der Tortuosität auf die Diffusion

Inerte Füllstoffe reduzieren das für die Diffusion zur Verfügung stehende Volumen an Diffusionsmedium ε und verlängern den Weg der diffundierenden Moleküle um den Tortuositätsfaktor τ (39). Während ε mit Hilfe der Dichten von Träger und Füllstoff berechnet werden kann, ist ein entsprechender Wert für τ weniger leicht zugänglich.

Der Stofftransport in heterogenen Medien kann auf Grund eines Konzentrationsgradienten (Diffusion), eines Potentialgefälles (Wanderung elektrisch geladener Teilchen) oder eines Druckgefälles (Strömung) auftreten. Leitfähigkeits-und Diffusionsphänomene können dabei miteinander verglichen werden (56), weil anders als bei Strömungsvorgängen die Tortuositäten hier nur linear mit der Porenfläche zunehmen (132, 146), und weil der Einfluß der Porengestalt bei Strömungsexperimenten ausgeprägter ist (32, 129). Im übrigen entsprechen τ_{dif}, τ_{el} oder τ_{hyd} nicht immer der geometrischen Interpretation, nämlich dem Verhältnis aus aktueller Weglänge und der Entfernung zwischen zwei Punkten (8). Tortuositäten von 1000 und mehr (30, 133) sind kaum mehr als bloße Wegstreckenverlängerungen zu interpretieren.

Einige Autoren betrachten die Tortuosität innerhalb bestimmter Grenzen als Konstante (15, 26, 50, 138): So wird beispielsweise das Verhältnis des Umfanges zum Durchmesser eines Kreises der Tortuosität gleichgesetzt, wobei kugelförmige Füllstoffpartikel wie in den meisten anderen Modellen vorausgesetzt werden.

Mehrere Vorschläge zur Berechnung der Tortuosität basieren auf der indirekten Proportionalität zwischen dem Gehalt an Diffusionsvolumen ($= \varepsilon$) und der Tortuosität: je kleiner ε, um so größer τ. Dabei kann zwischen Modellen unterschieden werden, die eine explizite Bestimmungsgleichung für τ enthalten (36,41, 56, 59, 99, 115, 125, 146) und solchen, die die Be-

rechnung des Quotienten aus effektivem Diffusionskoeffizienten im füllstoffhaltigen Medium ($=D_{eff}$) und im füllstofffreien Medium ($=D_o$) erlauben (36, 50, 105, 106, 126). Bei den letztgenannten Verfahren wird auf eine Aussage bezüglich der jeweils vorliegenden Tortuosität verzichtet. Vielmehr wird versucht, die komplizierten Diffusionsprozesse in heterogenen Medien in einer einzigen Variablen, dem effektiven Diffusionskoeffizienten, zusammenzufassen. Eine Schätzung für τ kann durch Auflösen von Gl. 29 erhalten werden:

$$\frac{D_{eff}}{D_o} = \frac{\varepsilon}{\tau} \qquad \text{Gl. 29}$$

Erwähnenswert bei den verschiedenen Bestimmungsmethoden für τ ist der Vorschlag von Winsauer (143): Danach werden Zeiten gemessen, die ein bestimmter Stoff benötigt, um durch eine jeweils gleich große Strecke im füllstoffhaltigen und füllstofffreien Medium zu diffundieren. Die Tortuosität τ wird definiert als:

$$\tau = \sqrt{\frac{t'}{t}} \qquad \text{Gl. 30}$$

mit t': Transitzeit im füllstoffhaltigen Medium
t : Transitzeit im füllstofffreien Medium

Bei Betrachtung der umfangreichen Literatur zum Thema Diffusion in heterogenen Medien bleibt als abschließender Eindruck, daß die dabei auftretenden Phänomene zu komplex geartet sind, als daß man erwarten könnte, durch entsprechende Kombination der beiden Faktoren ε und τ zu einer allgemeingültigen Problemlösung zu

gelangen. Deshalb wurde im Rahmen der durchgeführten Untersuchungen die von den einzelnen Autoren vorgeschlagenen Berechnungsmöglichkeiten für τ nur zu Vergleichszwecken herangezogen.

Die in den jeweiligen Versuchen zu berücksichtigende Tortuosität wurde empirisch folgendermaßen bestimmt: Aus Freisetzungen von Matrices, in die unterschiedliche Konzentrationen an Füllstoff eingebettet waren, wurden die jeweiligen effektiven Diffusionskoeffizienten berechnet und mit dem Diffusionskoeffizient in einerfüllstofffreien Matrix nach Gl. 29 in Beziehung gesetzt.Durch Auflösen der Gleichung nach τ erhält man eine Reihe von Tortuosiäten, die in Gl. 20 bzw. Gl. 23 eingesetzt werden können, um die Freisetzungsprofile aus Laminaten entsprechend dem Füllstoffgehalt der Steuerschicht modellieren zu können.

Tabelle 1 faßt die unterschiedlichen Berechnungsmöglichkeiten für τ zusammen.

Tab. 1: Literaturangaben zur Berechnung der Tortuosität τ bzw. des effektiven Diffusionskoeffizienten D_{eff}

Berechnungsmethode		Literaturstelle
1. Konstanten		
$\tau = \pi/2$	$= 1{,}57$	(50)
$\tau = 1{,}304$		(26)
$\tau = 2$	$= 1{,}41$	(15, 50)
$\tau = 1{,}065\sqrt{1{,}5}$	$= 1{,}30$	(138)
2. τ abhängig von ε		
$\tau = \frac{3-\varepsilon}{2}$		(41)
$\tau = \frac{(3-\varepsilon)^2}{4}$		(146)
$\tau = \frac{2-\varepsilon}{\varepsilon}$		(99, 130)
$\tau = \frac{D_o}{D_{eff}}$		(56, 59, 115, 125)
3. D abhängig von ε		
$\frac{D_{eff}}{D_o} = \varepsilon^{\{\frac{3}{2}\}}$		(115)
$\frac{D_{eff}}{D_o} = \frac{2\varepsilon}{(3-\varepsilon)}$		(106)
$\frac{D_{eff}}{D_o} = \frac{\varepsilon^2}{(2-\varepsilon)^2}$		(36)
$\frac{D_o}{D_{eff}} = 1 + \frac{2(1-\varepsilon)}{3}$		(126)
$\frac{D_{eff}}{D_o} = (1 - \frac{1-\varepsilon}{2})$		(106)

C Untersuchungsergebnisse

I. Charakteristika des Arzneistoffes Bupranolol

1. Pharmakologisches Profil

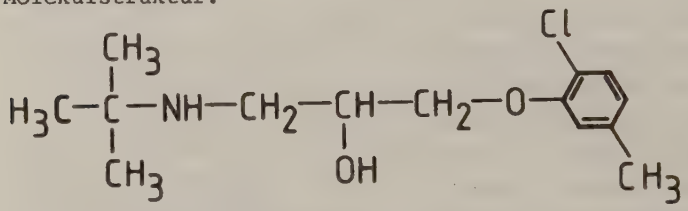
Bupranolol gehört bei i.v.-Applikation zu den wirkungsvollsten Betablockern (therapeutische Dosis: 0,05 mg/kg Körpergewicht). Vor allem das linksdrehende Enantiomer zeigt im Vergleich zu anderen Betaadrenolytika eine besonders hohe Affinität zu den entsprechenden Rezeptoren des Herzens (58, 70, 113). Die Substanz wird rasch und vollständig absorbiert, allerdings auch zu 90% während der ersten Leberpassage in den kaum wirksamen Metaboliten Carboxybupranolol abgebaut(18). Dies führt, gemessen an der therapeutischen i.v.-Dosis, zu erheblich höheren Dosen bei peroraler Applikation (therapeutische Dosis: 2 mg/kg).

Der transdermale Resorptionsweg bietet daher unter Umgehung des ausgeprägten First-pass-Effektes die Möglichkeit, Arzneistoff zu sparen und gleichzeitig das Ausmaß möglicher Nebenwirkungen zu verringern. Wegen der relativ kurzen Eliminationshalbwertszeit von etwa 1,5 h (18) bietet eine Pflasteranwendung bezüglich der 2-3 maligen Tabletteneinnahme pro Tag Vorteile in Hinsicht auf die Patienten-Compliance. Einschränkend kommt hinzu, daß selbst dann blutdrucksenkende Wirkungen zu beobachten sind, wenn die Substanz im Plasma nicht mehr nachgewiesen werden kann. Die Dauerzu-

fuhr des Arzneistoffs über ein Transdermales Therapeutisches System könnte daher möglicherweise zur Kumulation führen.

2. Physikalisch-chemische Kenndaten

Molekülstruktur:



Name: DL-1-tert-Butylamino-3-(2-chlor-5-methylphenoxy)-2-propanol

Molekulargewicht der Base	:	271,8
Molekulargewicht des Hydrochlorids	:	308,3
Schmelzpunkt der Base	:	75 °C
nach (22)	:	74-76 °C
Schmelzpunkt des Hydrochlorids	:	223 °C
nach (22)	:	223-225 °C

pK_s-Wert

Differenzmethode nach Parke-Davies	:	9,63 (20°C)
	:	9,75 (32°C)
nach (22)	:	9,49 (25°C)
über Löslichkeits-pH-Profil (14a)	:	9,79 (32°C)

2.1 Löslichkeits-pH-Profil

Abb. 1 zeigt das Löslichkeits-pH-Profil von Bupranolol, wobei die offenen Kreise den experimentell bestimmten, die Sterne den nach Gl. 30 (im pH-Bereich 7 bis 13) bzw. Gl. 31 (im pH-Bereich 1 bis 10) theoretischen Löslichkeiten entsprechen. Näherungsweise ist angenommen, daß die größte experimentell bestimmte Löslichkeit (bei pH 6,15) der Sättigungslöslichkeit des Kations entspricht.

Durch Bestimmung der Basallöslichkeit c_{so} und der pH-abhängigen Löslichkeiten c_s^{pH} von Bupranolol kann bei geigneter Auftragung der pK_s-Wert graphisch ermittelt werden (14a, 94). Für diese Methode ist es vorteilhaft, die c_s^{pH}-Werte in der Nähe des pK_s-Wertes zu bestimmen, da in diesem Bereich die experimentellen Löslichkeiten nach Gl. 31 berechnet werden können.

$$c_s^{pH} = c_{so} \cdot (1 + 10^{pK-pH}) \qquad \text{Gl. 31}$$

Mit zunehmender Wasserstoffionenkonzentratation weichen die experimentellen Löslichkeiten immer stärker von den theoretischen ab, da die Löslichkeit des Bupranololkations sich auf die c_s-pH-Kurve auszuwirken beginnt. In diesem Teil des Profiles stützt sich die Berechnung der Sättigungslöslichkeit auf Gl. 32:

$$c_s^{pH} = c_{s\ Kation} \cdot (1 + 10^{pH-pK}) \qquad \text{Gl. 32}$$

Sinkt der pH-Wert in den Bereich 1 bis 2, so treten weitere Abweichungen vom theoretischen Profil auf.

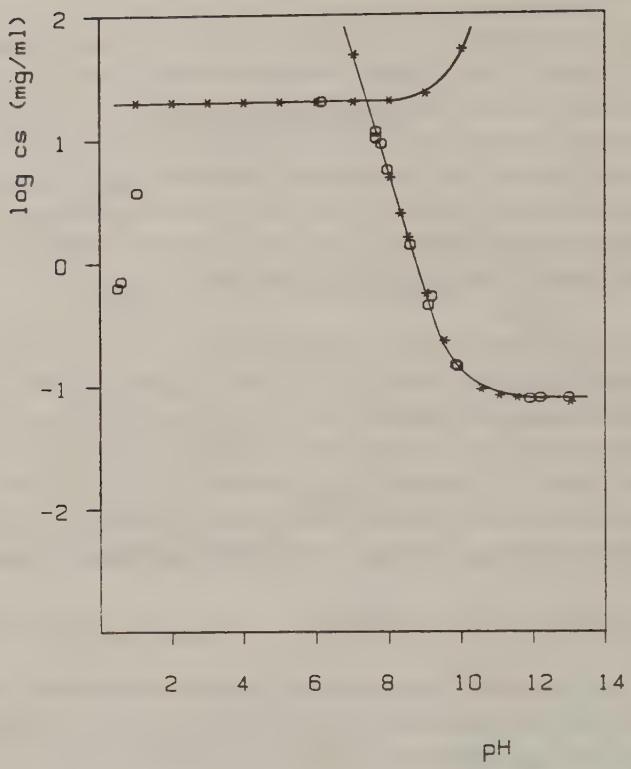


Abb.1: Sättigungskonzentration von Bupranolol in Abhängigkeit von der Wasserstoffionenkonzentration (32 ± 1 °C)
Ionenstärke I = 0,1
o experimentelle Werte
* berechnete Werte
- Kurve entsprechend Gl. 31 und Gl.32

Ein Grund hierfür liegt in dem immer frühzeitigeren Überschreiten des Löslichkeitsproduktes durch Erhöhung der Gegenionenkonzentration des Bupranololkations (91, 102a, 134, 136a). Somit existiert ein pH_{max}-Wert, an dem die Löslichkeit für Bupranolol (= $c_{so} + c_s^{pH}$) ein Maximum durchläuft (76a, 94). In Tab. 2 sind experimentelle und berechnete Löslichkeiten bei unterschiedlichen pH-Werten einander gegenübergestellt.

Trägt man $\log((c_s^{pH}/c_{so})- 1)$ gegen den jeweiligen pH-Wert auf, so ergibt sich im pH-Bereich nahe des pK_s-Wertes eine Gerade, deren Schnittpunkt mit der x-Achse der pK_s-Wert von Bupranolol ist (vergl. Abb. 2). In pH-Bereichen unterhalb von pH 8 weichen die experimentell bestimmten Löslichkeiten wegen des genannten begrenzenden Einflusses der Kationlöslichkeit von dieser Geraden ab. Die in Abb. 2 dargestellte Gerade schneidet die x-Achse bei pH 9,79 (= pK_s bei 32 ^{o}C).

Tab. 2: Experimentelle und berechnete Sättigungslöslichkeiten c_s^{pH} von Bupranolol in Abhängigkeit von der Wasserstoffionenkonzentration
Basallöslichkeit: $2{,}84 \cdot 10^{-4}$ mol/l , (32 °C)
Ionenstärke I = 0,1

pH-Wert der gesätt. Lösung	c_s^{pH} (exp.) $1o^{-4}$ (mol/l)	c_s^{pH} (ber.)
0,50	22,8	722,9
0,60	25,7	722,9
1,05	134,0	722,9
6,15	723,0	722,9
7,65	412,0	422,9
7,80	328,0	280,7
7,97	219,0	190,5
8,60	49,4	46,8
9,10	16,0	16,7
9,19	18,9	14,2
9,85	5,3	5,3
9,90	5,1	5,0
11,90	2,8	2,9
12,20	2,8	2,9
13,00	2,8	2,8

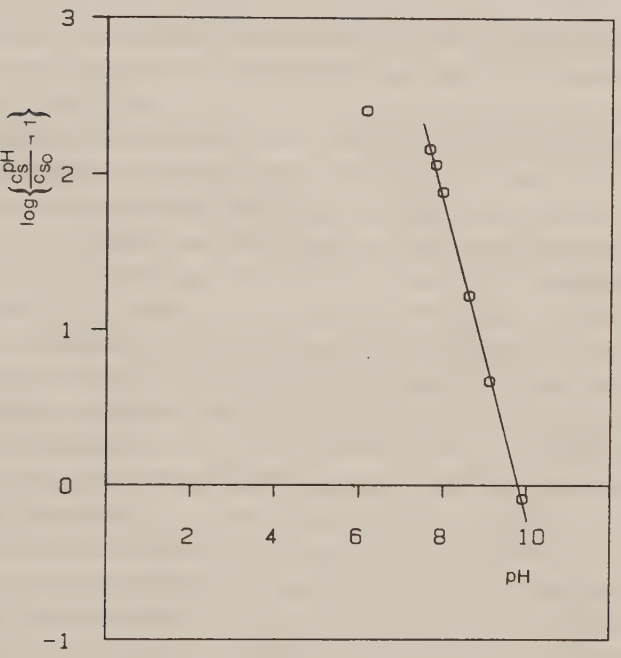


Abb.2: Ermittlung des pK_S-Wertes von Bupranolol über die Sättigungskonzentration in Abhängigkeit von der Wasserstoffionenkonzentration
(32 ± 1 °C)
Ionenstärke I = 0,1
o experimentelle Werte
- Regressionsgerade

2.2 Potentiographische pK_s-Wert Bestimmung

Zur Überprüfung des aus dem Löslichkeits-pH-Profils bestimmten pK_s-Wertes wird die von Parke-Davies (112) angegebene potentiographische Titration durchgeführt. Hierbei führt man die Base durch Zugabe von 0,1-N-HCl vollständig in das Hydrochlorid über und titriert bei kontinuierlicher pH-Wert-Registrierung mit 0,1-N-NaOH bis zu einem pH-Wert von 13 (= Hauptversuch). Durch Titration der gleichen, arzneistofffreien Menge 0,1-N-HCl im Blindversuch erhält man eine Neutralisationskurve, von deren Werten punktweise die entsprechenden Werte des Hauptversuches subtrahiert werden. In der entstehenden Differenzkurve kann im Wendepunkt bzw. in Halbstufenhöhe durch eine nach der Henderson-Hasselbalchschen Beziehung gefertigten Schablone der pK_s-Wert bestimmt werden. Mit der Schablone kann die Kurve auch in Bereiche extrapoliert werden, bei denen keine exakte pH-Messung mehr möglich ist. Tab. 3 enthält die potentiographisch ermittelten pK_s-Werte bei zwei Temperaturstufen.

Tab. 3: Experimenteller pK_s-Wert von Bupranolol (Ionenstärke I = 0,1)

Temperatur (°C)	pK_s-Wert aus c_s^{pH}-Profil	pK_s-Wert aus pot. Titration
20	-	9,63
32	9,79	9,75

3. Löslichkeiten

In Tab. 4 sind die Löslichkeiten in verschiedenen wäßrigen und nichtwäßrigen Medien aufgelistet.

Tab. 4: Löslichkeiten von Bupranolol bei 32 °C in verschiedenen Medien, Mittelwert (95%-Vertrauensbereich)

Medium	c_s (mg/cm^3)
Puffer pH 8,15; μ = 0,1	4,77 (4,69 - 4,85)
o,1-N-NaOH	0,077(0,075- 0,079)
Propylenglykol/Wasser (1+9) pH 7,0	11,36 (11,11 - 11,61)
Paraffin, dünnflüssig DAB 8	4,08 (3,84 - 4,31)
Vaselin DAB 8	2,67 (2,22 - 3,11)
Polyethylen-Paraffin-Gel	3,92 (3,62 - 4,21)
Silicon Silgel 601 ^{R}	10,84 (10,15 -11,53)
Silicon Silastic ^{R}	2,57 (2,44 - 2,66)

4. Stabilität

Bei 32°C kann innerhalb von 30 Tagen keine Veränderung im UV-Spektrum in Pufferlösung pH 7 bzw. 0,1-N-NaOH bzw. o,1-N-HCl festgestellt werden. Gleiche Ergebnisse liefern Literaturangaben (22). Daraus geht auch hervor, daß in 10%-iger NaOH bei 50°C nach 15 Tagen eine deutliche Senkung des spezifischen Extinktionskoeffizienten am Maximum zu beobachten ist.

II. Konzeption eines Laminates mit Steuerzone

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, die Arzneistoffabgabe aus einer Matrix zu modifizieren, um möglichst konstante Freigaberaten über möglichst lange Zeiträume zu erzielen.

Prinzipiell wird für die Realisierung von einem 2-Schichten-Laminat ausgegangen (Abb. 3): Beide Schichten bestehen aus dem gleichen Trägermaterial. Im Arzneistoffreservoir liegt Bupranolol suspendiert vor. Die Steuerzone enthält inerte Füllstoffe und kann in ihrer Dicke variiert werden. Im allgemeinen ist die Steuerschicht mit Arzneistoff gesättigt.

Durch die Einarbeitung inerter Füllstoffe in die Steuerzone wird das für die Diffusion zur Verfügung stehende Volumen reduziert und die Diffusionsstrecken um den Tortuositätsfaktor verlängert (36, 37, 39, 56). Die füllstoffabhängige Erhöhung des Diffusionswiderstandes soll als Steuerungsprinzip der Freisetzung aus Laminaten untersucht werden. Dies geschieht zunächst modellhaft an den beiden halbfesten Trägermaterialien Vaselin und Polyethylen-Paraffin-Gel (=Plastibase^{R}). Anschließend wird am Beispiel zweier Siliconpolymerer die Funktionstüchtigkeit des Laminatkonzeptes an zwei Trägermaterialien geprüft, die die Realisierung eines Transdermalen Therapeutischen Systems ermöglichen.

Die erste Phase der Freisetzung hängt vom Arzneistoffgehalt der Steuerzone ab: Ist sie mit Bupranolol

gesättigt, so erhält man den von Baker und Lonsdale (4) Burst-Effekt genannten Verlauf, andernfalls tritt bei arzneistofffreien Steuerschichten die Lag-Time in Erscheinung. Daran anschließend folgt die Freigabe im stationären Zustand dem Gesetz einer nullten Ordnung, bevor bei ständig wachsender Entleerungszone im Reservoir das Laminat matrixkontrolliert freisetzt.

Genaue Herstellungsangaben für Laminate sind im Experimentellen Teil genannt. Kurz vorweggenommen besteht der erste Schritt darin, das Arzneistoffreservoir in einer geeigneten Form vorzulegen, um es dann mit der vorgesehenen Steuerzone zu überschichten. Im Fall der halbfesten Träger gestaltet sich das Überschichten wegen der Neigung zum Vermengen beider Teile schwieriger als bei den polymerisierten Siliconen. Benutzt man eine Freisetzungsform mit absenkbarem Boden so kann nach dem Auswalzen der Steuerzone leicht der Verbund zu einem Laminat erreicht werden.
Bei den Siliconlaminaten genügt es, zuerst das Reservoir in der Freigabeform zu polymerisieren, den Schalenboden um die gewünschte Höhe abzusenken und nach Einfüllen der für die Steuerzone vorgesehenen Masse deren Vulkanisation abzuwarten.

III. Freisetzungsmethode und ihre Standardisierung

1. Versuchsanordnung

Die Freisetzung läuft in einem geschlossenem System nach der Becherglasmethode (84) bei 32°C ± 1°C sowie bei 100 Umdrehungen pro Minute des Rührers ab. Die Versuchstemperatur ist dabei mit Rücksicht auf die ungefähre Hauttemperatur gewählt. Die Konzentrationsbestimmung erfolgt spektralphotometrisch bei = 276 nm. Nach der Messung wird das entnommene Volumen in das Gefäß zurückpipettiert. Man kann so den Verlust an Akzeptorvolumen auch bei sehr langdauernden Versuchen und häufigem Messen auf etwa 2-3 Prozent begrenzen.

Abb. 3 zeigt die Versuchsanordnung im Querschnitt: Das Laminat liegt in einer Form, die die Diffusion aus dem Reservoir nur in Richtung der Steuerzone zuläßt. Die freigesetzten Mengen werden in 100 ml Akzeptor gesammelt, der Sink-Bedingungen garantiert. Dies geschieht entweder dadurch, daß die Base durch Protonierung an der Rückverteilung in das Laminat bzw. die Matrices gehindert wird, oder aber daß 10 % der Sättigungslöslichkeit von Bupranolol in einem möglichst hydrophilen Akzeptor (= Propylenglykol/Wasser-Gemische) nicht überschritten werden. Bei maximal 50 mg Bupranololgehalt wird die Freigabeuntersuchung beendet, weil hier die Grenze dessen erreicht ist, was sich ohne Verdünnung direkt spektralphotometrisch bestimmen läßt.

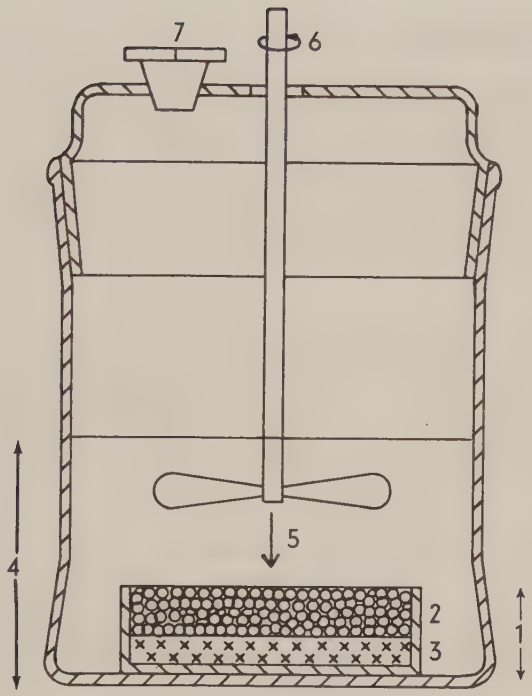


Abb.3: Versuchsanordnung zu Freisetzung von Salben bzw. Matrices und Laminaten

1 : Laminat in seiner Freisetzungsschale
2 : füllstoffhaltige Steuerzone
3 : Reservoir (Suspensionsmatrix)
4 : Akzeptor (Sink-Bedingungen)
5 : festgelegter Abstand Laminatoberfläche-Rührer
6 : festgelegte Umdrehungsgeschwindigkeit: 100/min
7 : verschließbare Öffnung für Probenahme

2. Standardisierung

Einflußfaktoren wie Rührgeschwindigkeit, Rührerabstand von der Oberfläche und pH-Wert des Akzeptors werden in einem 2^3-faktoriellen Design am Beispiel einer Lösungssalbe auf Signifikanz bezüglich des effektiven Diffusionskoeffizienten untersucht.

Basische Arzneistoffe wie Bupranolol können bevorzugt in Säuren als Akzeptormedium freigesetzt werden, um Sink-Bedingungen zu gewährleisten. Säuren engen jedoch die Bandbreite der in Frage kommenden Füllstoffe ein, da sichergestellt sein muß, daß die diffusionsverzögernden Füllstoffe nicht durch den Akzeptor aufgelöst werden. Bei Verwendung von 0,1-N-HCl kann sich außerdem eine Entgasung des Akzeptors trotz Ultraschallbehandlung schwierig gestalten. Durch anhaftende Gasbläschen an der Phasengrenzfläche Matrix/ bzw. Laminat/Akzeptor wird die vorgegebene Freisetzungsfläche kaum kalkulierbar reduziert.

Als Akzeptor wird daher ein Gemisch aus Propylenglykol/Wasser (1+9) eingesetzt. Die Löslichkeit bei pH 7 bis pH 8 ist groß genug, um bei allen Versuchen nicht mehr als etwa 10% der Sättigungslöslichkeit zu erreichen.

Folgende Versuchsbedingungen wurden im 2^3-fakoriellen Design überprüft: Rührgeschwindigkeit (30 und 150 /min), Rührerabstand von der Matrixoberfläche (0,5 und 2 cm) und der pH-Wert des Akzeptors (pH 1 und pH 7).

Der Versuchsplan, die Liste der ermittelten effektiven Diffusionskoeffizienten sowie die Auswertung nach dem Yates-Schema mit Signifikanzberechnungen (118) sind im statistischen Anhang aufgeführt. Demnach hat bei den gewählten Niveaustufen keiner der Faktoren signifikanten Einfluß auf den D-Wert und damit die Freisetzung. Als Standardbedingungen für alle weiteren Versuche werden festgelegt:

Umdrehungsgeschwindigkeit :	100 min^{-1}
Abstand Rührer/Laminat :	1cm
Propylenglkol/Wasser (1+9):	pH 7

IV Modelltestung am Träger Vaselin

Vaselin ist ein bikohärent-disperses System, das zu etwa 10 bis 50% aus festen kristallinen und zu 50 bis 90% aus flüssigen Paraffinen zusammengesetzt ist (137). Die Gelstruktur resultiert aus der Verknüpfung relativ geordneter Bereiche mit überwiegend Isoparaffinen (= Fransenmizellen) zu einem dreidimensionalen Gerüst, dessen Zwischenräume von flüssigen Paraffinen ausgefüllt werden. Die schwachen Nebenvalenzkräfte, die das Gelgerüst zusammenhalten, bedingen die ausgeprägte Strukturlabilität des Geles gegenüber Scherkräften.

1. Sättigungslöslichkeit für Bupranolol in Vaselin

Zur Bestimmung des Verteilungskoeffizienten zwischen Vaselin und 0,1-N-NaOH wird eine möglichst dünne Schicht Vaselin in eine alkalische Donatorphase eingelegt und das Verteilungsgleichgewicht abgewartet. Gl. 32 bzw. Gl. 33 erlauben die Berechnung der Sättigungskonzentration als Näherung in Vaselin (87), wenn die Löslichkeit im Donator bekannt ist.

$$V_K = \frac{a_V}{a_V} = \frac{f_V \cdot c_V}{f_D \cdot c_D} = \frac{f_V \cdot c_{sV}}{f_D \cdot c_{sD}} = \text{konst.} \qquad \text{Gl. 33}$$

$$c_{sV} = \frac{V_K \cdot f_D \cdot c_{sD}}{f_V} \qquad \text{Gl. 34}$$

Dabei bezeichnen f_V und f_D die jeweiligen Anteile Substanz, die frei (ungebunden, nicht assoziiert) im Vehikel und Donator vorliegen, und a_V bzw. a_D die jeweilige Aktivität des Arzneistoffes.

Die Verteilungskoeffizienten werden bei mehreren Donatorkonzentrationen bestimmt, um zu prüfen, ob der Verteilungskoeffizient konzentrationsabhängig ist (beispielsweise durch Assoziation von Bupranolol in der wäßrigen Phase)(80). Eine entsprechende Varianzanalyse (vergl. statistischer Anhang) zeigt, daß die bei fünf verschiedenen Konzentrationen ermittelten Verteilungskoeffizienten zur gleichen Grundgesamtheit gehören. Tab. 5 enthält die in Abb. 4 dargestellten V_K-Werte.

Tab. 5: Verteilungskoeffizienten zwischen Vaselin und 0,1-N-NaOH bei verschiedenen Donatorkonzentrationen; Mittelwert (95%-V.B.), n=5, (32°C) Basallöslichkeit c_{so}: 2,84 $\cdot 10^{-4}$ (mol/l)

Donatorkonzentration $c \cdot 10^4$ (mol/l)	Verteilungskoeffizient V_K
0,10	33,03 (28,88 - 37,17)
0,90	32,27 (30,51 - 34,02)
1,30	33,59 (28,38 - 38,38)
1,85	35,30 (31,27 - 39,32)
2,57	36,68 (33,72 - 39,63)

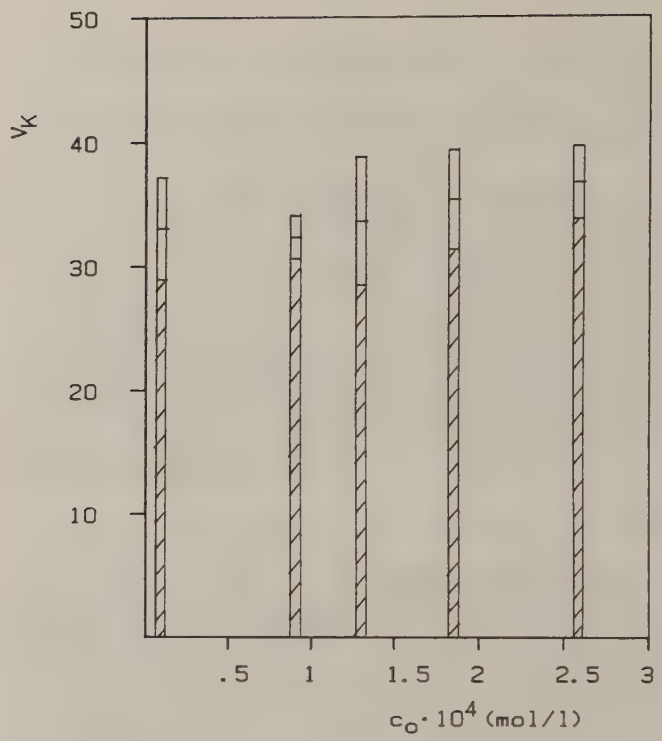


Abb.4: Verteilungskoeffizienten V_K für Bupranolol zwischen 0,1-N-NaOH und Vaselin (32 °C) in Abhängigkeit von der Donatorkonzentration, Basallöslichkeit c_{so} : 2,84 · 10^{-4} mol/l

nicht schraffierter Bereich:
95%-Vertrauensbereich der V_K-Mittelwerte
n jeweils = 5

Der aus allen Bestimmungen berechnete mittlere V_K-Wert beträgt 34 (95%-V.B.: 33 bis 35), woraus sich eine Sättigungslöslichkeit für Bupranolol in Vaselin von $9{,}75 \cdot 10^{-3}$ (mol/l) ergibt. Dies entspricht 2,67 mg/cm^3 (95%-V.B.: 2,22 bis 3,11 mg/cm^3).

2. Diffusionskoeffizienten in Lösungssalben

2.1 Einfluß von Scherkräften

Für die Modellierung von Laminatfreisetzungen nach Gl. 17 bzw. Gl. 18 muß der Diffusionskoeffizient im Arzneistoffreservoir bekannt sein. Vorausgesetzt wird, daß die D_{eff}-Werte unabhängig von der Konzentration oder dem Weg sind (25).

Die Ermittlung des Diffusionskoeffizienten für Bupranolol in Vaselin bereitet insofern Schwierigkeiten, als man bei festgelegten Liberationsbedingungen uneinheitliche Werte erhält (93). Durch Überprüfung der Herstellungsmethoden und der Lagerzeiten zwischen Herstellung und Freisetzung findet man Gründe für die Variabilität der bestimmten Werte.

Abb. 5 zeigt, wie aus einer 0,2%-gen Vaselin-Lösungssalbe durch schrittweise Steigerung der bei Herstellung der Salben angewandten Scherkräfte die Freisetzungsraten erhöht werden.

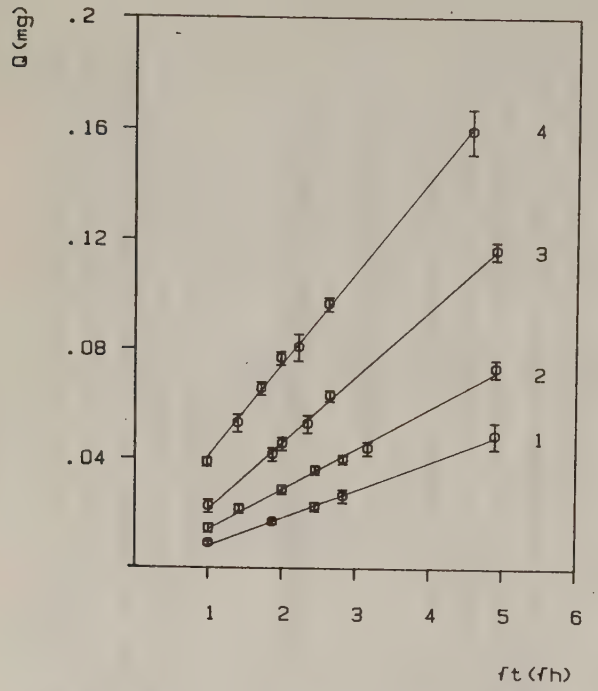


Abb.5: Einfluß der Herstellung auf die Freisetzung aus 0,2%-igen Vaselin-Lösungssalben
1 = geschmolzen
2 = geschmolzen + 5 Min. Rühren,
3 = nicht geschm. + 30 Min. Rüh.,
4 = nicht geschm., 2 h Rühren,
F = 1 cm^2

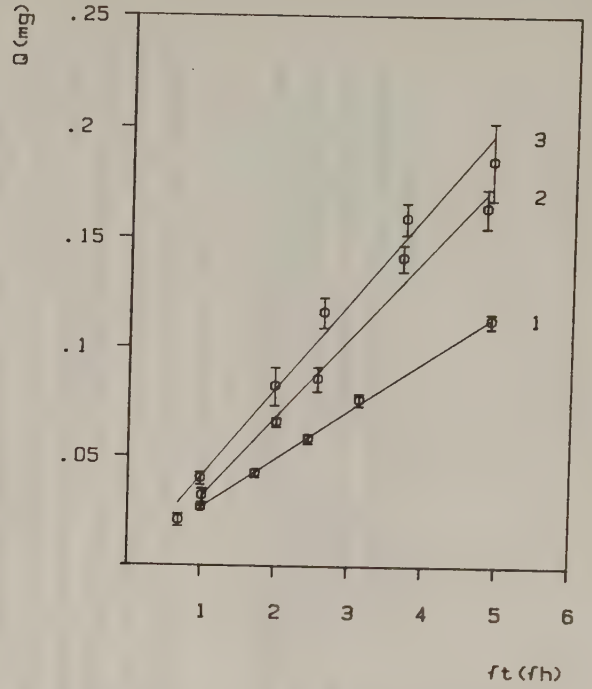


Abb.6: Effekt von eingearbeitetem Füllstoff auf die Freisetzung aus 0,2%-igen Vaselin-Lösungssalben
1 = Ohne Füllstoff
2 = + 9% Glaskugeln
3 = + 23% Glaskugeln
F = 1 cm^2

Die Herstellung erfolgt

- durch Lösen des Arzneistoffes in der Schmelze und anschließendes Erstarrenlassen der Grundlage (Methode 1),
- ebenso, aber nach dem Erstarren 5 min Rühren mit dem Pistill (2),
- durch 30 min manuelles Rühren ohne vorheriges Schmelzen (3) und
- durch 2stdg. manuelles Rühren und anschließendes 2stdg. Rühren bei 32 °C in der Misch- und Homogenisiermaschine Multi-Homo.

Demnach korreliert zunehmende Stressung des Gelgerüstes mit einem steigenden effektiven Diffusionskoeffizienten D_{eff}. In Tab. 6 sind die erhaltenen Diffusionskoeffizienten mit den entsprechenden 95%-Vertrauensbereichen zusammengestellt: Die jeweiligen Mittelwerte sind voneinander signifikant verschieden (t-Test, n=6, P=0,05).

Tab. 6: Scherkraftabhängige D_{eff}-Werte in 0,2%-igen Vaselin-Lösungssalben, 32 °C

Grad der Rührbeanspruchung	D_{eff} (95%-Vertrauensbereich) 10^8 (cm^2/s)
-	0,80 (0,74 - 0,86)
leicht (5 Min.)	1,60 (1,35 - 1,84)
mittel (30 Min.)	4,10 (3,87 - 4,34)
hoch (2 h)	9,17 (8,72 - 9,62)

Ein weiteren Hinweis auf die ausgeprägte Empfindlichkeit des Vaselingels gegenüber Scherkräften erhält man nach Einarbeiten von Füllstoffen in Vaselin. Man erwartet wegen der Verlängerung der Diffusionswege in der Salbe und wegen der Verminderung des für die Diffusion zur Verfügung stehenden Diffusionsmediums (39) kleinere Freisetzungsraten. Wie man Abb. 6 entnehmen kann, ist es im Fall der Vaseline umgekehrt: Durch Einarbeiten von 9,3% (V/V) beziehungsweise 23,5% (V/V) Glaskugeln (d = 100-110 µm) ergeben sich höhere Freisetzungsraten. Auch dieses Ergebnis kann durch die Schwächung der Gelstruktur und die damit zusammenhängende Erhöhung des Diffusionskoeffizienten erklärt werden. Tab. 7 enthält die entsprechenden Werte mit den dazugehörigen 95%-Vertrauensbereichen.

Tab. 7: D_{eff}-Werte in 0,3%-igen Vaselin-Lösungssalben mit und ohne Füllstoff, 32 °C

Salbe	D_{eff} (95%-Vertrauensbereich) 10^8 (cm^2/s)
ohne Füllstoff	0,63 (0,56 - 0,73)
+ 9,3% Füllstoff	5,25 (4,68 - 5,83)
+23,5% Füllstoff	3,42 (3,04 - 3,80)

2.2 Einfluß der Lagerzeit

Ausgehend von extrem gescherten 0,2%-igen Lösungssalben wird im folgenden das Ausmaß der Alterung innerhalb von drei Monaten verfolgt. Zur Untersuchung kommen 0,2%-ige Salben, die in einer Misch- und Homogenisiermaschine teils mit und teils ohne Anlegen eines Unterdruckes durch zweistündiges Rühren bei 32 °C hergestellt werden. Unmittelbar nach Herstellung sowie nach 1, 6 und 12 Wochen Lagerung erfolgt mit jeweils 6 Stichproben Bestimmung der effektiven Diffusionskoeffizienten. Bei 2 Salben wird eine erneute Messung nach 6 Monaten durchgeführt um zu testen, ob die geringfügigen Scherkräfte beim Einstreichen der Salbe in Petrischalen zu einem Effekt führen, verglichen mit Stichproben, die über 6 Monate in Petrischalen lagerten.

Weitere Fragen sind, ob eingearbeitete Luft und die teilweise auftretenden Blutungen auf die Freisetzung von Einfluß sind. In Abb. 7 ist der Abfall der Freisetzungsraten während der Lagerung am Beispiel der Zubereitung III dargestellt. In Tab. 8 sind die D_{eff}-Mittelwerte und Varianzen der Zubereitungen I bis V in Abhängigkeit von der Lagerungsdauer zusammengestellt.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß der zu Beginn relativ hohe Diffusionskoeffizient innerhalb der 1. Lagerungswoche teilweise um mehr als 50% abnimmt, um sich dann einem Endwert zu nähern. Die Zubereitungen, die während der Lagerung zum Ausbluten neigen, weisen

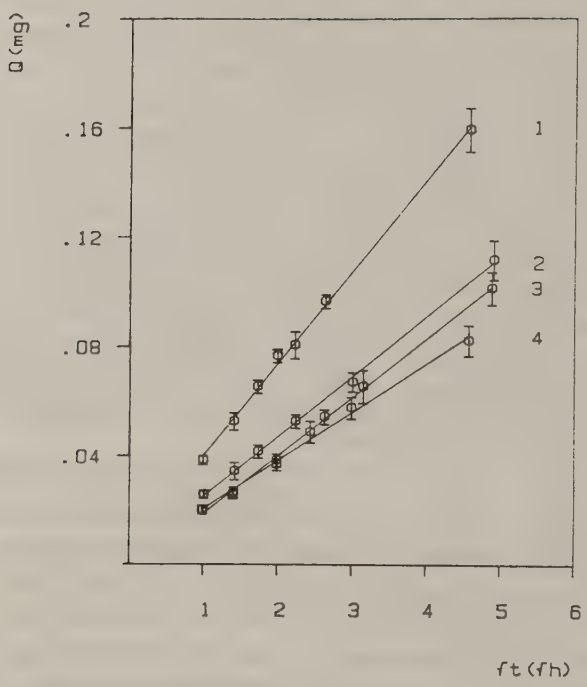


Abb. 7: Einfluß der Lagerung auf die Freisetzung aus 0,2%-igen Vaselin-Lösungssalben (Zubereitung III)
1 = frisch nach Herstellung
2 = 1 Woche
3 = 6 Wochen
4 = 12 Wochen
F = 1 cm^2

Tab 8: D_{eff}-Werte in 0,2%-igen Vaselin-Lösungssalben in Abhängigkeit von der Lagerung (32 °C)

Anzahl der Stichproben n pro Mittelwert : 6
entlüftete Charge : e
nicht entlüftete Charge : ne
blutende Charge : b
nicht blutende Charge : nb

Ansatz	I (ne,b)	II (e,b)	III (ne,nb)	IV (e,nb)	V (ne,nb)
Lagerung (Wochen)	$D_{eff} \cdot 10^8$ cm²/s (Varianz)				
0	9,63 (1,23)	9,17 (0,18)	8,36 (0,22)	8,26 (1,08)	7,54 (0,59)
1	4,83 (0,05)	4,79 (0,22)	2,84 (0,03)	3,04 (0,06)	3,16 (0,09)
6	3,45 (0,06)	3,37 (0,20)	2,42 (0,03)	2,59 (0,09)	2,59 (0,07)
12	3,16 (0,11)	3,08 (0,08)	2,39 (0,07)	2,67 (0,04)	2,35 (0,11)
24	- -	- -	- -	1,87 (0,04)	2,26 (0,05)

zu Beginn höhere Diffusionskoeffizienten auf. Wie die Blutung schon andeutet, wurde bei diesen Salben das Gelgerüst offenbar nachhaltiger geschwächt als bei den Vergleichszubereitungen.

Weiterhin besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den D_{eff}-Werten von Salben, die unmittelbar vor Versuchsbeginn in die Petrischalen eingestrichen wurden und solchen, die 6 Monate in der Freisetzungsschale lagerten (D_{eff} = 2,26 bzw. 1,87 · 10^{-8} cm^2/s verglichen mit D_{eff} = 1,17 bzw. 1,14 · 10^{-8} cm^2/s; P=0,05). Der Grund hierfür ist in der leichten Scherbelastung beim Einstreichen in die Petrischalen zu sehen.

Parallel zu dem kleiner werdenden Diffusionskoeffizienten kann makroskopisch mit dem Penetrometer eine Konsistenzzunahme der Salben gemessen werden. Dieses Ergebnis läßt den Schluß zu, daß die bekannte Thixotropie des Vaselingels auf molekularer Ebene einer Erhöhung des Diffusionskoeffizienten bei Scherkraftanwendung bzw. einer Erniedrigung des D_{eff}-Wertes bei Strukturregenerierung entspricht. Der Ab-und Aufbau des Gelgerüstes hängt jedoch nicht streng umgekehrt proportional mit den Änderungen im Diffusionsverhalten zusammen: Während der Diffusionskoeffizient vor allem innerhalb der ersten Lagerungswoche abnimmt, nimmt die Konsistenz zwischen erster und zweiter Lagerungswoche mindestens ebenso wie in der ersten ab. Tab. 9 gibt eine Übersicht der Konsistenzzunahme von gelagerter Zubereitung III.

Tab. 9: Konsistenzzunahme einer gelagerten Vaseline-Lösungssalbe bei 32 °C

Lagerung (Tage)	Anzahl Versuche	Penetrationseinheiten (1/10 mm ± s)
0	15	345 ± 34
5	15	249 ± 19
14	15	120 ± 15

In Tab. 8 fällt auf, daß die D_{eff}-Werte jeweils bei gleicher Lagerzeiten zwischen den 5 Zubereitungen relativ stark variieren. Im nächsten Abschnitt wird daher der Versuch unternommen, mögliche Gründe für die beobachteten Schwankungen der Diffusionskoeffizienten herauszuarbeiten.

2.3. Einfluß von Lufteinschluß und Blutung

Eine mögliche Ursache für die Inhomogenität der Diffusionskoeffizienten kann in dem unterschiedlichen Blutungsverhalten liegen, eine andere in den unterschiedlichen Gehalten an eingearbeiteter Luft.

Die varianzanalytische Untersuchung der erhaltenen Diffusionskoeffizienten zu einem bestimmten Zeitpunkt

ergibt, daß die einzelnen Gruppenmittelwerte nicht zur gleichen Grundgesamtheit gehören (vergl. statistischen Anhang).

Der Grund für die Inhomogenität der 5 Gruppen kann in der eingearbeitete Luft oder im unterschiedliche Blutungsverhalten liegen. Durch Berechnung der linearen Kontraste nach Scheffé (128) kann der Einfluß der genannten Faktoren statistisch gesichert werden. Hierbei geht man so vor, daß jeweils Gruppen mit gemeinsamen Merkmal (z.B. Blutung) zusammengefaßt und gegen die Gruppen, die dieses Merkmal nicht besitzen (nicht blutende Zubereitungen) im statistischen Vergleich getestet werden.

Zunächst wird geprüft, ob der Gehalt an Luft sich auf die Freisetzung der frisch hergestellten Salben signifikant auswirkt. Die Hypothesen lauten:

$\mu_A = D_{II} = D_{IV}$
$\mu_B = D_I = D_{III} = D_V$
$\mu_A = \mu_B$
μ_A = wahrer Mittelwert der Gruppe A (ohne Luft)
μ_B = wahrer Mittelwert der Gruppe B (mit Luft)

Aus der Differenz d_{un} der in den Untergruppen gebildeten Mittelwerte und dem Wert q_{ort} bildet man den Quotienten s_{1k}:

$$d_{un} = 1/2 \left(D_{II}+D_{IV} \right) - 1/3 \left(D_I+D_{III}+D_V \right)$$

$$q_{ort} = \sqrt{s^2 \sum c_i^2 \cdot (1/n_i)}$$

c_i : Konstanten, die der Beziehung genügen: $\sum_{1}^{k} c_i = 0$
k : Anzahl der Mittelwerte
n_i : Anzahl der Mittelwerte pro Untergruppe

Dieser wird mit dem tabellierten Wert F_{1k} verglichen:

$$F_{1k} = \sqrt{(k-1)\, F_{(k-1;n-k;P)}}$$

k = Anzahl der Gruppen = 5
n = Anzahl der Beobachtungen = 30
P = Signifikanzniveau = 0,05

Für das gewählte Beispiel ergibt sich für s_{1k} = 0,6756. Da dieser Wert kleiner ist als F_{1k} = 3,3226 kann die Inhomogenität der Diffusionskoeffizienten nicht auf den unterschiedlichen Gehalt an eingerührter Luft zurückgeführt werden. Tab. 10 zeigt, daß auch für die zu verschiedenen Lagerungszeiten durchgeführten Vergleiche der Salben mit und ohne Luft (L) keine Signifikanz ergeben.

Tab. 10: Signifikanz der Faktoren Blutung (B) und Gehalt an Luft (L) auf D_{eff}

	Effekt		
Lagerung (Wochen)	L s_{1k}	B s_{1k}	F_{1k}
0	0,68	4,43	3,32
1	2,72	16,04	
6	0,88	7,75	
12	2,18	5,99	

In entsprechender Weise wird untersucht, ob die Diffusionskoeffizienten in den blutenden (I,II) sich von denjenigen in nicht blutenden Zubereitungen (III, IV, V) unterscheiden. Nach Tab.10 ist dies zu bejahen. Die bei Herstellung der Salben vorliegenden Unterschiede bleiben während der Lagerung erhalten, d.h. die Regenerationsgeschwindigkeit der Gelvernetzung scheint unabhängig vom Ausmaß der Strukturschwächung zu sein. Ebenso hat eingerührte Luft keinen Einfluß auf den Wiederaufbau des Gelgerüstes.

2.4. Zusammenfassung

Damit ist nachgewiesen, daß sich die Inhomogenität der Diffusionskoeffizienten bezüglich Lagerungsdauer allein auf den Faktor der unterschiedlichen Gelgerüststabilität zurückführen läßt. Ungeklärt bleibt, weshalb trotz standardisierter Herstellungsbedingungen Vaselin-Gele mit unterschiedlicher Strukturstabilität (unterschiedlicher Blutung) resultieren.

Nach den Vorstellungen von Hüttenrauch u.a. zum Strukturaufbau von Gelen (61-68, 73, 76) entspricht ein höherer Ordnungsgrad in einem Gel (d.h. Ausbildung kristalliner Bereiche durch langsame Abkühlung) vor allem geringer Immobilisierung der flüssigen Phase, damit Abnahme der Viskosität und Zunahme der Diffusionsgeschwindigkeit (62). In ähnlicher Weise wirkt sich offensichtlich mechanische Beanspruchung im Fall der Vaselin aus: So können die

Diffusionskoeffizienten für Bupranolol in Vasalin um mehr als eine Zehnerpotenz zunehmen, wenn der Grad der Gelbeanspruchung extrem gesteigert wird (D_{eff} zwischen $0,8 \cdot 10^{-8}$ und $9,17 \cdot 10^{-8}$ cm^2/s).
Gemäß der Eyringschen Theorie (61) erhöht sich die Sprungfrequenz der diffundierenden Moleküle, da die Beweglichkeit der einzelnen Gelgerüstabschnitte durch die mechanische Beanspruchung beim Rühren erhöht wird. In diesem Zusammenhang wird auch die abnehmende Immobilisierung der flüssigen Phase durch die Auflokkerung der Gelstruktur diskutiert (65, 66, 68).

Im Laufe der Lagerung kommt es durch Neuknüpfung der dreidimensionalen Netzstruktur über van der Waal'sche Bindungskräfte zu Alterungserscheinungen (64, 67). Das System strebt einem dynamischen Gleichgewicht zu, bei dem die durch die mechanische Aktivierung eingebrachte Energie zur Gelregenerierung verbraucht wird (61). Die an Vaselin-Lösungssalben durchgeführten Versuche belegen diese Anschauung in zweifacher Hinsicht: Der Strukturaufbau des Geles korreliert auf molekularer Ebene mit einem zunehmenden Widerstand in Bezug auf Diffusionsvorgänge und makroskopisch mit einer Konsistenzverfestigung.

Die Eignung der Vaselin als Modellträgermaterial für Laminate wirft daher Probleme in Hinsicht auf die Lagerungsstabilität auf: Die mechanische Aktivierung des Gelgerüstes durch Verarbeitungsschritte , bei denen Scherkräfte aufgewendet werden, sowie die Gelrestrukturierung während der Lagerung stellen zeitvariable Freisetzungen aus Laminaten in Aussicht.

3. Suspensionssalben

Die eingesetzte Bupranololcharge zur Herstellung von Suspensionssalben war von mikrofeiner Qualität. Mikroskopische Untersuchungen der Partikelgröße ergaben, daß sich die Korngröße deutlich unterhalb von 10 µm bewegten.

Dem Einfluß der Gelregenerierung bei Lagerung wurde durch festgelegte Rühreinflüsse vor Freisetzung entgegengewirkt. So konnte auch bei den später durchgeführten Laminatfreisetzungen stets von etwa gleichen Anfangsbedingungen ausgegangen werden. Eine Kongruenz der D_{eff} mit den in Lösungssalben bestimmten Werten kann nur bei Gleichbehandlung der Salben erwartet werden.

Tab. 11 zeigt eine Gegenüberstellung der nach Gl.3 (75) und nach Gl.5 (53) berechneten Diffusionskoeffizienten in 4,5%-igen Vaselin-Suspensionssalben. Bei dem gegebenem Verhältnis der Anfangskonzentration c_o zur Sättigungskonzentration c_s von 45 mg/cm^3 zu 2,67 mg/cm^3 ergibt sich bei Verwendung der einfacheren Formel kein Berechnungsfehler.

Der mittlere Diffusionskoeffizient in der 4,5%-igen Suspensionssalbe beträgt $1{,}15 \cdot 10^{-7}$ cm^2/s (95%-V.B.: 1 bis $1{,}3 \cdot 10^{-7}$ cm^2/s) und liegt in der gleichen Größenordnung wie die D_{eff}-Werte der intensiv gescherten Lösungssalben $0{,}92 \cdot 10^{-7}$ cm^2/s (95%-V.B.: 0,85 bis 1,08 10^{-7} cm^2/s). Erklärt wird dieses Ergebnis durch die ähnlich hohen Belastungen des Gelge-

rüstes bei Suspensionssalben und stark gescherten Lösungssalben.

Tab.11: D_{eff}-Werte in 4,5%-igen Vaselin-Suspensionssalben bei 32 °C

Freisetzung	D_{eff} 10^7 (cm^2/s) nach Gl.5 (Higuchi)	nach Gl.3 (Koizumi)
1	1,44	1,44
2	1,06	1,06
3	1,13	1,13
4	0,99	0,99
5	1,13	1,13
6	0,99	0,99
7	1,28	1,28

In Suspensionssalben muß bei Lagerung mit einem Partikelwachstum gerechnet werden (2,141), was Ursache einer verzögerten Freisetzung sein kann. Deshalb wurden Bupranolol-Suspensionssalben über 3 Monate gelagert und anschließend die Freisetzung untersucht, wobei die Salben vor Versuchsbeginn gerührt wurden, um die Überlappung der Effekte Partikelwachstum und Gelregeneration zu vermeiden. Ein signifikanter Unterschied (P=0,05) zu den frisch hergestellten Salben ist nicht nachweisbar (D = $1,0310^{-7}$ cm^2/s, 95%-V.B.: 0,94 bis $1,12 \cdot 10^{-7}$ cm^2/s).

Bedingt aussagefähig sind die Ergebnisse für D_{eff}-Werte in Suspensionssalben mit variierendem Gehalt an Bupranolol. In je 5 Versuchen wird die Freisetzung aus Salben mit Konzentrationen von 0,8%, 1,5%, 20%, und 43% nach 14-tägiger Lagerung untersucht. Vor Versuchsbeginn werden die Salben nicht gerührt. Es resultieren Diffusionskoeffizienten, die sich annähernd mit den D_{eff}-Werten von Lösungssalben nach einer Woche Lagerung vergleichen lassen (vergl. Tab. 7 und Tab. 12). Somit scheint das Ausmaß der Strukturschwächung und -regenerierung in Lösungs- und Suspensionssalben in etwa übereinzustimmen.

Abb. 8 zeigt den 95%-Vertrauensbereich für die Regressionsgerade der Freisetzung aus 4,5%-igen Vaselin-Suspesionssalben auf Basis von 7 Einzelbestimmungen, in Abb. 9 sind die Freisetzungsprofile unterschiedlich hoch dosierter Suspensionssalben dargestellt.

Tab. 12: D_{eff}-Werte in Vaselin-Suspensionssalben mit unterschiedlicher Anfangskonzentration nach 14 Tagen Lagerung (32 °C), n = 5

c_o (%)	D_{eff} (95%-Vertrauensbereich) 10^8 (cm^2/s)
0,8	3,58 (3,39 - 3,77)
1,5	6,69 (6,19 - 7,19)
20	5,81 (5,43 - 6,18)
43	6,23 (5,85 - 6,60)

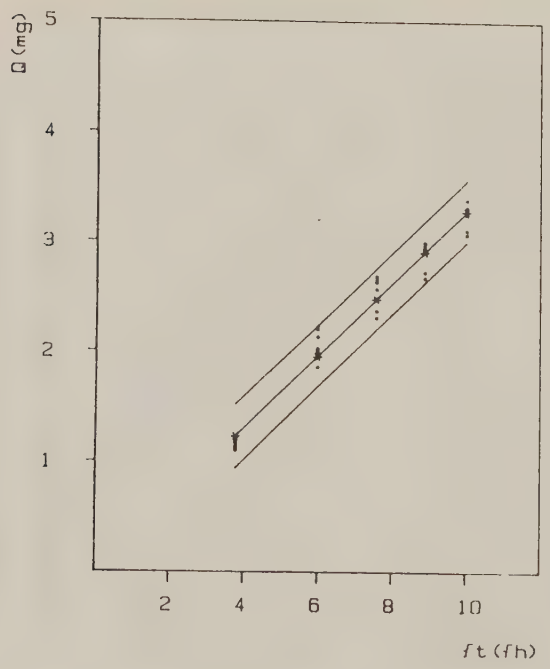


Abb.8: Regressionsgerade mit 95%-Vertrauensbereich aus 4,5%-igen Vaselin-Suspensionssalben
F = 1 cm^2

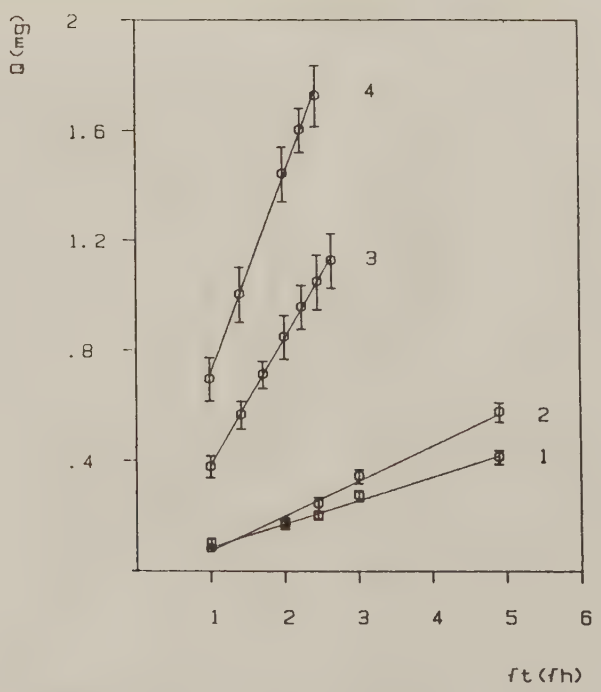


Abb.9: Einfluß der Konzentration auf die Freisetzung aus unterschiedlich hoch dosiertenn Vaselin-Suspensionssalben (n=5), 14 Tage Lagerung
1 = 0,8 % 2 = 1,5%
3 = 20 % 4 = 43%
F = 1 cm^2

4. Laminate mit Zinkoxid als Füllstoff

4.1 Simulierung der experimentellen Profile

4,5%-ige Vaselin-Suspensionssalben (=Reservoir) werden vor Herstellung des Laminates standardisiert geschert und in die Freisetzungsform eingefüllt. Dann erfolgt - gegebenenfalls nach Einarbeiten des Füllstoffes -das Auswalzen der Steuerzone, die anschliessend sofort auf das Reservoir geschichtet wird (vergl. Exp. Teil). Unmittelbar darauf wird die Freisetzung untersucht.

Erste orientierende Freisetzungen mit ZnO als Füllstoff in der Steuerzone ergeben wenig differenzierte Profile (Abb. 10). Dargestellt sind die aus drei Versuchen gemittelten Freisetzungskurven mit Füllstoffgehalten von 5%-50% (g/g) (Steuerzone wirkstofffrei) und das Freigabeprofil der als Reservoir dienenden 4,5%-gen Suspensionssalbe. Die durchschnittliche Dicke der Steuerschicht betrug 387µm $\pm$ 15µm. Verglichen mit der Matrixfreisetzung tritt bei den Laminaten zwar eine Verzögerung auf, doch ist bezüglich der eingesetzten Füllstoffkonzentrationen kein Trend zu erkennen. So setzen z.B. die Laminate mit dem höchsten Füllstoffgehalt am schnellsten frei, obwohl hier der höchste Diffusionswiderstand zu erwarten wäre.

Abb. 11 zeigt, daß die Freisetzung aus den Laminaten im Anfangsteil nicht matrixkontrolliert verläuft: Der zunächst gekrümmte Verlauf schwenkt allerdings bald

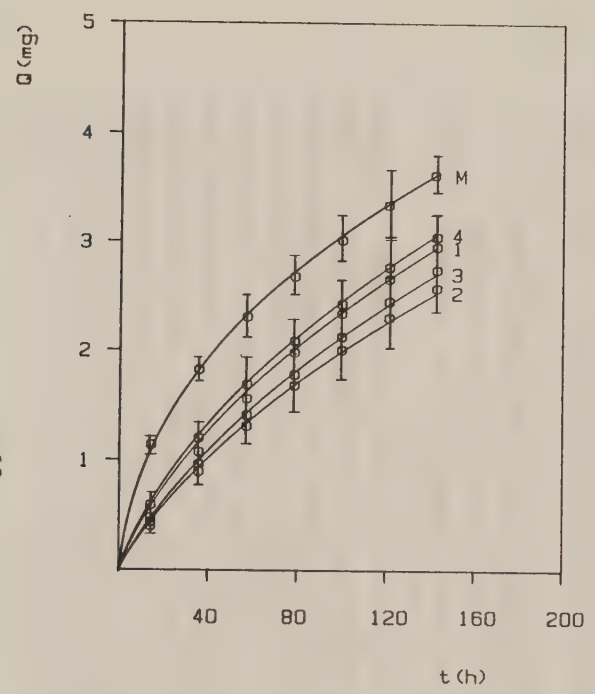


Abb.10: Einfluß des Füllstoffgehaltes der Steuerzone auf die Freisetzung aus Vaselin-Laminaten (Füllstoff: Zinkoxid)
d = 400 µm, n = 3, F = 1 cm^2
1 = Füllstoffgehalt : 5% (g/g)
2 = Füllstoffgehalt : 15% (g/g)
3 = Füllstoffgehalt : 25% (g/g)
4 = Füllstoffgehalt : 50% (g/g)
M = Profil der 4,5%-Matrix (=Reservoir)

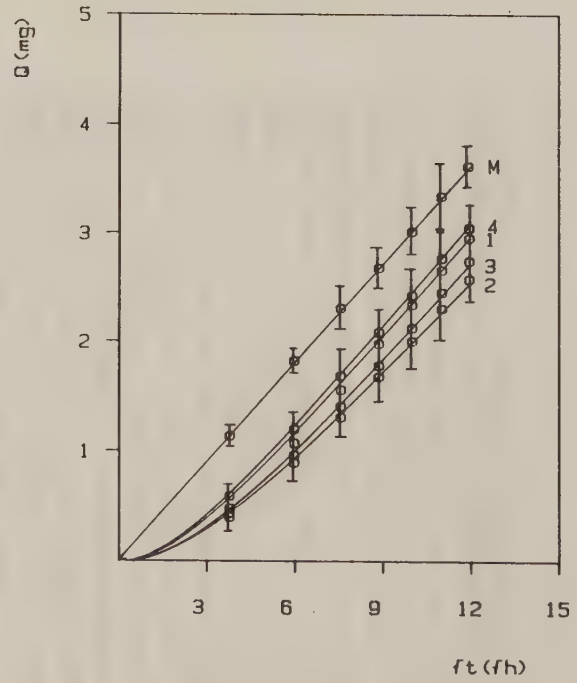


Abb.11: Laminatfreigabeprofile (Abb. 10) bei Auftragung gegen $\sqrt{t}$
Geradensteigung im Endteil nicht signifikant verschieden von der Steigung des Reservoirs M (P = 0,05)
F = 1 cm^2

in eine Gerade ein, die parallel zur matrixkontrollierten Salbenfreisetzung verläuft. Die durchgezogenen Linien sind Simulationen, die auf dem in B2 beschriebenem Modell basieren (Gl. 22 und Gl. 17). Tab. 13 enthält die Parameter, die in die Modellgleichungen einzusetzen sind, um die gezeigten Verläufe zu erhalten. Die Diagramme beziehen sich auf eine Freisetzungsfläche von 1 cm^2, für die Dicke der Steuerschicht wurde bei den Simulierungen stets ein Wert von 400 µm eingesetzt.

Tab. 13: Parameter für die Modellierung der Laminatfreigabeprofile in Abb. 10 und Abb. 11 (c_o = 45mg/cm^3, c_s = 2,67 mg/cm^2), 32 °C

ZnO (%)	D_M 10^7 (cm^2/s)	D_B
5	1,17	1,99
15	1,03	1,40
35	1,18	1,50
50	1,22	2,20

Die Experimente können demnach befriedigend präzise mit dem vorgeschlagenen Modell simuliert werden: Die Diffusionskoeffizienten in der Matrix D_M entsprechen denjenigen, die in gescherten Suspensionssalben er-

mittelt wurden (D_{eff} in Tab. 11). Die Werte für D_B, den Diffusionskoeffizienten in der Barriere erscheinen dagegen zu hoch. Die D_B-Werte in der Steuerzone liegen trotz des Gehaltes an ZnO höher als die Diffusionskoeffizienten in ZnO-freier Vaselin. Das entspricht dem Verhalten von Lösungssalben mit und ohne Füllstoff (Glaskugeln). Allerdings entspricht die Reihenfolge der D_B-Werte nicht dem Gehalt an ZnO in der entsprechenden Steuerzone. Die Sättigungslöslichkeit für Bupranolol in Vaseline bei 32 °C, die aus Verteilungsgleichgewichten bestimmt wurde, ist durch die Modellrechnungen bestätigt.

4.2 Einfluß schwankender Steuerzonendicken auf D_M

Bei der Betrachtung der einzelnen D_M-werte in Tab. 14 fallen z. T. deutliche Schwankungen auf. Eventuell könnten diese Streuungen von D_M eine Folge der unterschiedlichen Dicken der Steuerzonen sein. Die Herstellung von Laminaten aus halbfesten Trägern unterliegt hinsichtlich der Dicke der Steuerzone unvermeidlichen Schwankungen (vergl. Exp. Teil). Mit Hilfe der Kovarianzanalyse läßt sich bei Variation der unabhängigen Variablen (=d) der Effekt auf die abhängige Variable ($=D_M$) testen (vergl. statistischer Anhang). Tab. 14 enthält die einzelnen experimentell bestimmten Werte für d und die Diffusionskoeffizienten, die sich aus den Geradensteigungen im Endteil der Freisetzung von Laminaten berechnen lassen.

Tab. 66 (statistischer Anhang) enthält in Form einer

ANOVA-Tafel die Ergebnisse der Kovarianzanalyse: Wie man dem Vergleich der F-Werte für die Dicken, für die Diffusionskoeffizienten und für die vom Einfluß der Dickenvarianz bereinigten Diffusionskoeffizienten (= D_{eff}-Schätzwerte) in der zu Tab. 66 gehörenden Signifikanztabelle mit den aufgelisteten Werten der F-Verteilung entnehmen kann, ist in keinem Fall Signifikanz gegeben. Das bedeutet, daß die gefundenen Schwankungen des Diffusionskoeffizienten nicht auf die Streuung der Dicken der Steuerzonen zurückgeführt werden können.

4.4 Laminate mit füllstofffreien Steuerzonen

Die Freisetzung von Laminaten mit füllstofffreien Steuerzonen ergibt zunächst überraschend Profile mit befriedigend konstanter Abgaberate. Gemessen an den ZnO-haltigen gescherten Diffusionsbarrieren erscheint der Diffusionswiderstand in einer ZnO-freien ungescherten Steuerzone erheblich größer, da zum einen bei vergleichbaren Zeiten weniger freigesetzt wird (Abb. 12) und andererseits innerhalb des Beobachtungszeitraumes das Laminat nicht matrixkontrolliert freisetzt (Abb. 13).

Dieses Ergebnis bestätigt den bei den Matrixfreisetzungen gefundenen schwächenden Effekt von Scherkräften auf das Vaselin-Gelgerüst: Da bei der Herstellung

Tab. 14: Dicke der Steuerschichten und D_M in Vaselin-Laminaten (32 °C)

Gehalt ZnO (%) (g/g)	d (µm)	D_M 10^7 (cm^2/s)
	400	1,29
5	388	1,07
	390	1,14
	400	0,81
15	385	1,00
	400	1,29
	380	1,00
25	388	1,07
	388	1,07
	340	1,22
35	390	0,87
	400	1,46
	390	1,29
50	375	1,14
	390	1,22

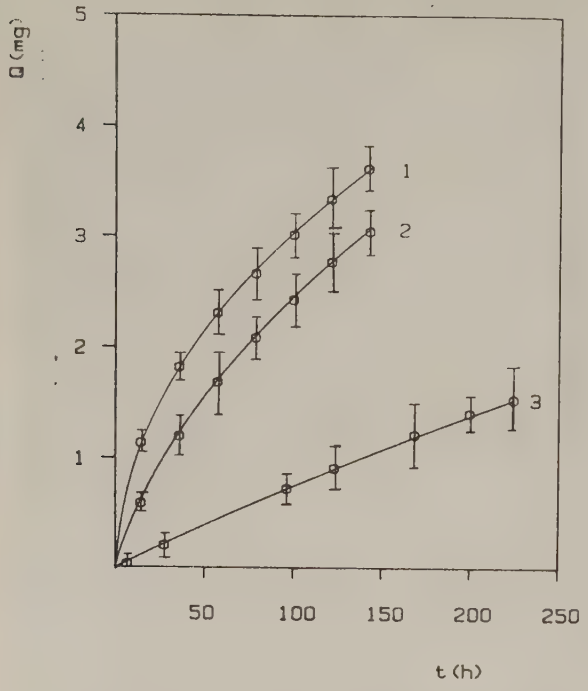


Abb.12: Freisetzung aus Vaselin-Laminaten ohne Füllstoff in der Steuerzone (d = 400µm, n = 5): Profil 3
Vergleich: ZnO-haltiges Laminat (50%, d = 400µm) = 2
4,5%-Matrix (Res.) = 1
F = 1 cm^2

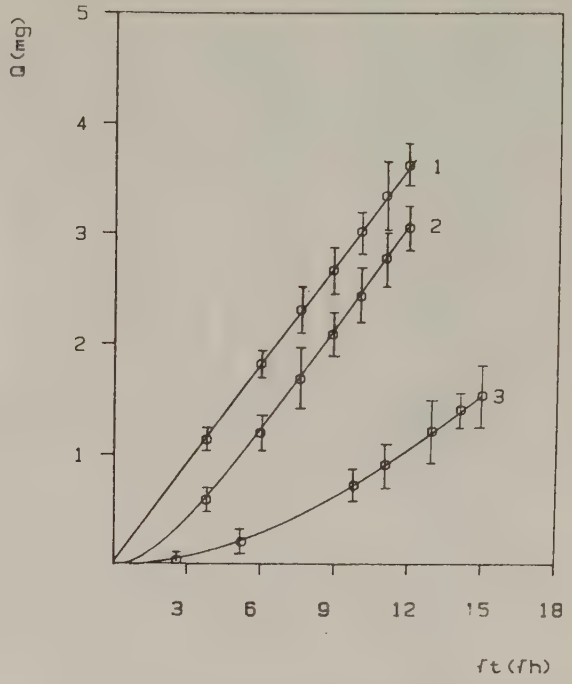


Abb.13: Laminatfreisetzungsprofile in Abb. 8 bei Auftragung gegen $\sqrt{t}$
F = 1cm^2

füllstofffreier Laminate die Steuerzone nur geringfügig "gestreßt" wird, resultiert ähnlich wie bei den kurz gerührten Lösungssalben ein niedrigerer Diffusionskoeffizient. Dadurch bleibt die Entleerungszone im Reservoir so klein, daß die Freisetzung durch die Diffusionsbarriere kontrolliert wird. Nach einer Verzögerungszeit, in der ein linearer Konzentrationsgradient in der Steuerzone errichtet wird, erhält man aus diesen Laminaten Profile nullter Ordnung.

Tab. 15 enthält die bei der Simulation der experimentellen Profile eingesetzten Parameter.

Tab. 15: Parameter für die Modellierung der Laminat-Freigabeprofile ohne Füllstoff
c_o = 45mg/cm^3, c_s = 2,67 mg/cm^2, (32 °C)

d (µm)	D_M	D_B
	10^8 (cm^2/s)	
410	7,00	3,45
400	7,50	3,70
390	6,86	3.55
400	7,20	3,60
385	7,10	3,47

Die D_M-Werte liegen in vergleichbarer Größenordnung wie die Diffusionskoeffizienten in gescherten, nicht gelagerten Salben, während der entsprechende Wert in

der Steuerzone D_B um etwa 50% kleiner ist und dem Diffusionskoeffizienten einer gerührten Salbe nach 12 Wochen Lagerung entspricht.

4.5 Freisetzungsprofile gelagerter Laminate

Bei der Freisetzung gelagerter Laminate muß mit einer ähnlichen Gelregenerierung wie bei gestreßten Matrices gerechnet werden. Eingesetzt wurden Glaskugeln der Fraktion 100-110 µm. Die Sorption von Bupranolol aus Paraffin an diese Glaskugeln ist vernachlässigbar gering (siehe Exp. Teil), auch entspricht die Kugelgestalt den theoretischen Modellen.

Während der Lagerung der Laminate (1 Monat) diffundiert Bupranolol in die Steuerzone, bis diese mit Arzneistoff gesättigt ist. Für die Simulierung muß daher die Auswertung mit der Kombination von Gl. 23 und Gl. 17 erfolgen. In Abb. 14 sind die experimentellen Meßpunkte sowie der modellierte Verlauf der Freisetzungen dargestellt. Bei den Profilen 2 und 3 betrug dagegen die Reservoirkonzentration 20%, bei den Profilen 4 und 5 wieder 4,5%. In Tab. 16 sind die aus den Simulierungen entnommenen Parameter aufgelistet.

Tab. 16: Parameter für die Modellierung der Freisetzungsprofile gelagerter Laminate in Abb. 14 und Abb. 15 (32 °C)

Profil	c_o (mg/cm^3)	Füllstoffgehalt (%)	D_M 10^8 (cm^2/s)	D_B (cm^2/s)
2	45	5	3,36	8,70
3	45	50	3,37	10,00
4	200	5	4,00	7,50
5	200	50	3,00	9,00
6	45	0	7,50	3,30

Wie zu erwarten nimmt D_M während der Lagerung ab. Dagegen bewegt sich D_B in einem Bereich, wie er für gescherte Salben zutrifft, obwohl das Laminat vor der Freisetzung einen Monat lagerte. Eine zufriedenstellende Nachbildung der experimentellen Verläufe ergibt sich somit nur unter der Annahme, daß während der Lagerung über 1 Monat die Gelregenerierung in der Diffusionsbarriere erheblich langsamer fortschreitet als im Reservoir. Möglicherweise kann das Ausmaß des Stukturaufbaues jedoch durch die teilweise hohen Füllstoffkonzentrationen beeinflußt werden. Der Gehalt an Füllstoff kann nicht mit der Störung der Gelrestrukturierung korreliert werden. Aus der Abbildung kann man entnehmen daß bei höherer Reservoirkonzentration

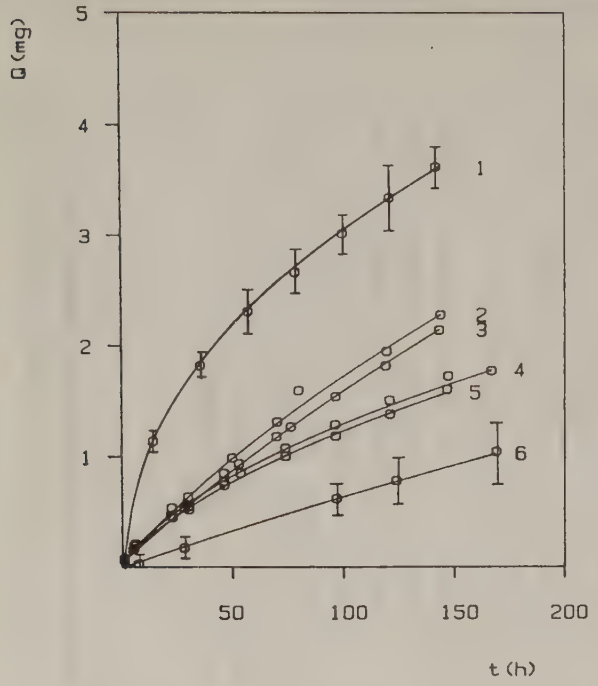


Abb.14: Einfluß der Lagerung (= 1 Monat) auf die Freisetzung aus Laminaten
$F = 1\ cm^2$
Profile 4, 5, 6: d = 400 µm, c_o = 4,5%
Profile 2, 3: d = 400 µm, c_o = 20%
Vergleich: Profil 1: 4,5%-Matrix (Res.), n = 5, ungelagert
Profil 6: füllstofffreie Vaselin-Laminate, n = 5, ungelagert

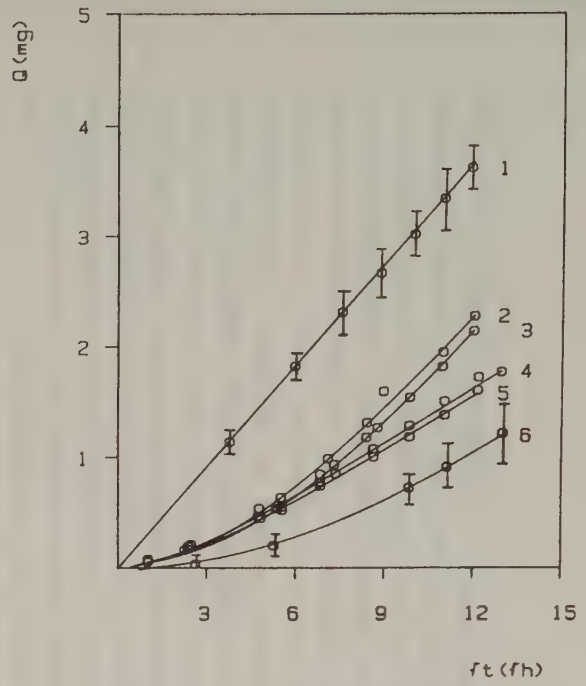


Abb.15: Laminatfreisetzungsprofile in Abb. 14 bei Auftragung gegen $\sqrt{t}$
$F = 1\ cm^2$

die Matrixkontrolle erheblich später wirksam wird und der Verlauf insgesamt flacher erscheint als bei den Vergleichslaminaten mit dem niedriger konzentrierten Reservoir.

4.6 Zusammenfassung

Die bisherigen Untersuchungen am Träger Vaselin belegen, daß Struktureffekte bei Scherkrafteinwirkung die Charakterisierung der Freisetzung aus Lösungs- und Suspensionssalben erschweren.

Gleiches gilt für das Freigabeverhalten aus Vaselin-Laminaten: Eine Quantifizierung der Einflußgrößen ist durch die Überlagerung mit dem Struktureffekt nicht durchführbar. Prinzipiell ist es jedoch möglich, die Freisetzung aus dem Reservoir durch Überschichten mit Steuerzonen zu beeinflussen.

Vaselin ist daher als Modellträger für die Untersuchung der Arzneistoffliberation aus Laminaten nicht geeignet.

V. Modelltestung mit dem Träger Polyethylen-Paraffin-Gel (Plastibase^R)

Plastibase^R besteht aus 5% Polyethylen mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von 21000 und 95% Paraffin. Der geringe Gehalt an hochmolekularem Gelbildner und der durch die Herstellungsbedingungen beeinflußbare typische Gelaufbau sind möglicherweise der Grund für den im Vergleich zu Vaseline höheren Widerstand gegen Strukturschwächungen (28), so auch gegen Scherkräfte. Der Hersteller dieser Salbengrundlage räumt jedoch einen nicht vollständig reversiblen Viskositätsabfall bei Scherkrafteinwirkung ein.

1. Bestimmung der Sättigungslöslichkeit

Analog der Löslichkeitsbestimmung wie bei Vaselin bei mehreren Konzentrationen wird die Sättigungslöslichkeit c_s im Polyethylen-Paraffin-Gel über den Verteilungskoeffizienten V_k bestimmt. Die Berechnung von V_K und c_s erfolgt wieder über Gl. 33 bzw. Gl. 34. Der Verteilungskoeffizient wird darüberhinaus mit Hilfe der quantitativen Differentialdialyse (vergl. Exp. Teil) überprüft (48).

Gleichgewichtsverfahren:
Abb. 16 zeigt die bei verschiedenen Donatorkonzentrationen bestimmten V_K-Werte nach dem Gleichgewichtsverfahren. Die nicht schraffierten Bereiche umspannen den 95%-Vertrauensbereich, die Einzelwerte sind im statistischen Anhang aufgelistet. Es fällt auf, daß

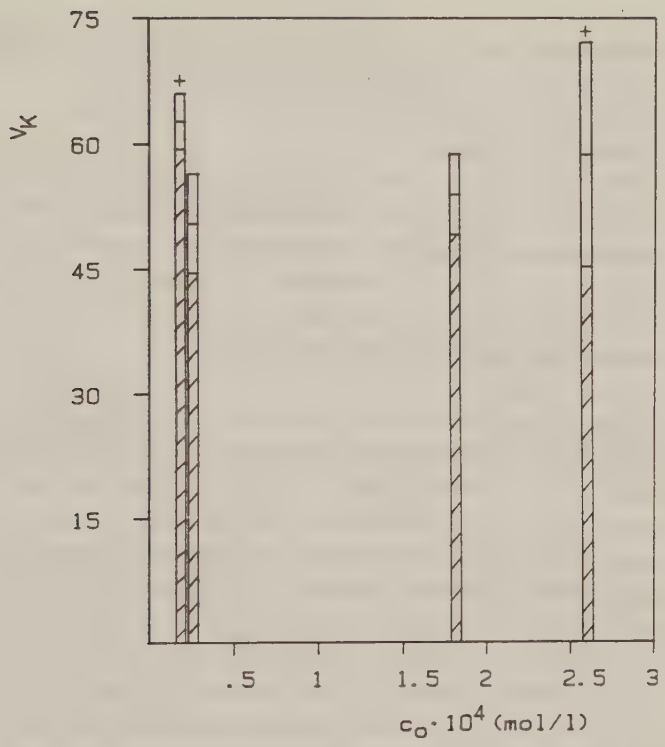


Abb.16: Verteilungskoeffizienten V_K für Bupranolol zwischen 0,1-N-NaOH und Polyethylen-Paraffin-Gel (32 °C) in Abhängigkeit von der Donatorkonzentration
Basallöslichkeit c_{so} : 2,84 · 10^{-4} mol/l

nicht schraffierter Bereich:
95%-Vertrauensbereich der V_K-Mittelwerte
n jeweils = 5, + = in 5cm- statt 1cm-Küvetten gemessen

die Messung in 5-cm-Küvetten aus unbekannten Gründen zu höheren Verteilungskoeffizienten führt.

Differentialdialyse:
In Abb. 17 ist die zur Auswertung der quantitativen Differentialdialyse erforderliche Auftragung mit der Regressionsgeraden für die Konzentrationsdifferenz im Donator nach 19h Versuchsdauer dargestellt. Die Konzentration der vorgelegten Polyethylen-Paraffin-Lösungssalben beträgt 1,62 mg/cm^3.

In Tab. 17 sind die durch beide Verfahren bestimmte Verteilungskoeffizienten einander gegenübergestellt. Besonders im Vergleich mit den V_K-Werten aus der quantitativen Differentialdialyse erscheinen die in 1-cm-Küvetten durchgeführten Messungen realistischer. Der Verteilungskoeffizient für Bupranolol zwischen Polyethylen-Paraffin-Gel und 0,1-N-NaOH beträgt daher 54,6 (95%-Vertrauensbereich: 50,2 bis 58,4). Für die Sättigungslöslichkeit c_s von Bupranolol in Polyethylen-Paraffin-Gel ergibt sich somit ein mittlerer Wert von 3,92 mg/cm^3 (95%-Vertrauensbereich: 3,62 bis 4,21 mg/cm^3).

Damit ergibt sich nahezu der gleiche c_s-Wert wie für Bupranolol in dünnflüssigem Paraffin (4,08 mg/cm^3). Der tiefere c_s-Wert für Bupranolol in Vaselin (2,67 mg/cm^3) im Vergleich mit den Sättigungslöslichkeiten in flüssigem Paraffin bzw. Polyethylen-Paraffin-Gel ist durch den Gehalt an festen Paraffinen erklärbar.

Tab. 17: Verteilungskoeffizienten für Bupranolol zwischen Polyethylen-Paraffin-Gelen und 0,1-N-NaOH bei 32 °C, Vergleich des Gleichgewichtsverfahrens (=1) und der quantitativen Differentialdialyse (=2)

* : in 5-cm- statt 1-cm-Küvetten gemessen

Verteilungskoeffizienten nach Verfahren 1 (Versuchsdauer)		Verteilungskoeffizienten nach Verfahren 2 (Versuchsdauer)	
* 62,7	(59,4 - 66,1)	51,5	(2,5 h)
50,5	(44,5 - 56,4)	47,6	(5 h)
54,0	(49,1 - 58,8)	45,5	(19 h)
* 58,7	(45,2 - 72,2)		
	(1 Monat)		

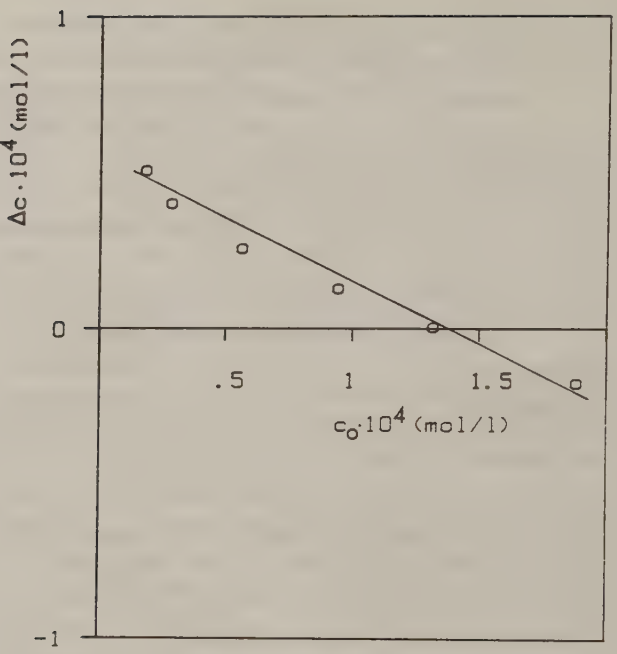


Abb.17: Bestimmung des Verteilungskoeffizienten von Bupranolol zwischen 0,1-N-NaOH und Polyethylen-Paraffin-Gel mit Hilfe der quantitativen Differentialdialyse, (32 °C)

vorgelegte Salbenkonzentration: c_o = 1,62 mg/cm^3, 19 h Versuchsdauer für die dargestellten Konzentrationsdifferenzen c im wäßrigen Donator

Schnittpunkt der Regressionsgeraden mit der x-Achse: 1,33 · 10^{-4} mol/l
Resultierender Verteilungskoeffizient: 45,5

2. Bestimmung des Diffusionskoeffizienten

2.1 Lösungssalben

Der Diffusionskoeffizient für Bupranolol in Plastibase^R-Lösungssalben wurde innerhalb von 2 Jahren Lagerdauer untersucht. Zum Einsatz kamen 0,2%-und 0,3%-ige Lösungssalben (c_s bei 32°C : 3,92 mg/cm^3, c_s ist damit um knapp 50% höher als c_s in Vaselin). Die Abweichungen der einzelnen D_{eff}-Werte über 2 Jahre Lagerung sind zufällig (vergl. ANOVA-Tafeln (Tab. 69 und Tab. 70) im statistischen Anhang), so daß der Diffusionskoeffizient für Bupranolol in Lösungssalben mit $1{,}75 \cdot 10^{-7}$ cm^2/s (95%-Vertrauensbereich: 1,73 bis $1{,}77 \cdot 10^{-7}$ cm^2/s) angegeben werden kann.

2.2 Suspensionssalben

Auch für 4%-ige Plastibase^R-Suspensionssalben kann innerhalb von drei Monaten nach Herstellung kein signifikanter Unterschied für den Diffusionskoeffizienten nach unterschiedlich langer Lagerung nachgewiesen werden. Der aus 21 Versuchen ermittelte mittlere D_M-Wert (vergl. statistischer Anhang, Tab. 76) liegt bei $1{,}83 \cdot 10^{-7}$ cm^2/s (95%-Vertrauensbereich: 1,79 bis $1{,}86 \cdot 10^{-7}$ cm^2/s).

Zwischen den bei Lösungs- und Suspensionssalben gefundenen Diffusionskoeffizienten besteht ein geringer Unterschied der Mittelwerte: 1,83 und $1{,}75 \cdot 10^{-7}$ cm^2/s. Durch die relativ hohe Versuchsanzahl (n = 53 für Lösungssalben bzw. n = 18 für Suspensionssalben)

kann selbst dieser kleine Unterschied statistisch gesichert werden. Der aus allen Freisetzungen bestimmte Wert liegt bei $1{,}79 \cdot 10^{-7}$ cm^2/s mit einem 95%-Vertrauensbereich zwischen 1,76 und 1,82 $\cdot$ 10^{-7} cm^2/s.

3. pH-Veränderungen bei Freisetzung aus Suspensionssalben

Entgegen den Ergebnissen von Untersuchungen zur pH-Abhängigkeit der Freisetzung aus Plastibase^R-Lösungssalben (siehe D 1.,statistischer Anhang) und Silgel 601^R-Laminaten (siehe Exp. Teil, VIII.), kommt es bei Freisetzungen aus Suspensionssalben zu deutlichen pH-Verschiebungen.

Bei 4%-igen Suspensionssalben steigt der pH-Wert des Akzeptors während der Freisetzung von pH 7 auf etwa pH 9 bis pH 9,5 (bei Lösungssalben bzw. Laminaten auf maximal pH 7,4). Damit erhebt sich die Frage, ob die Freisetzung im Fall der Suspensionssalben noch unter Sink-Bedingungen verläuft, da sich Bupranolol bei pH 9,5 nur noch zu 0,4 mg/cm^3 verglichen mit 10 mg/cm^3 bei pH 7 im Akzeptor Propylenglykol/Wasser (1+9)löst. Infolgedessen wird rasch der Bereich verlassen, in dem die aktuelle Konzentration im Akzeptor kleiner als 1/10 c_s ist. Sink-Bedingungen bleiben lediglich bis zum pH-Wert von 8 aufrecht erhalten.

In Abb. 18 sind Freisetzungsprofile von 4,5%-igen Suspensionssalben in Akzeptoren verschiedener pH-Werte dargestellt. Bei 1 und 2 handelt es sich um 0,1-N-HCl (pH 1,2) bzw. um ein auf pH 7 gepuffertes Pro-

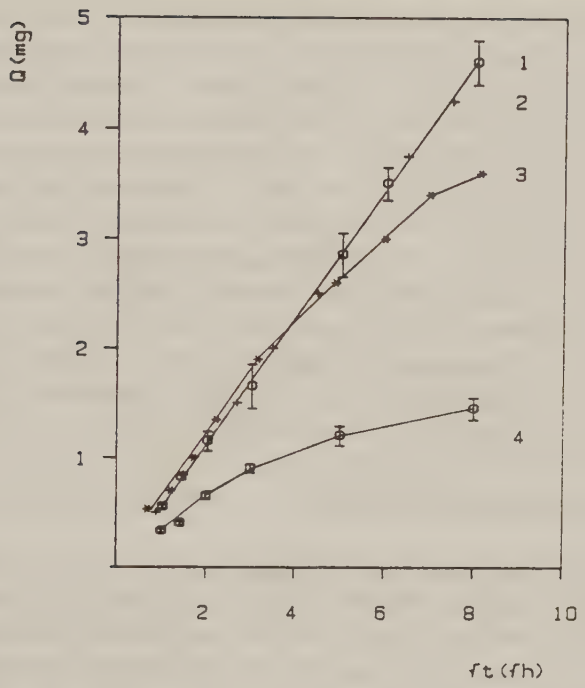


Abb. 18: Freisetzung aus 4,5%-igen Suspensionssalben in verschiedenen Akzeptoren mit unterschiedlichem pH-Wert:

1 (o) : 0,1-N-HCl, pH 1,2

2 (+) : Propylenglykol/Wasser (1+9), gepuffert auf pH 7

3 (*) : Propylenglykol/Wasser (1+9), ungepuffert

4 (o) : 0,1-N-NaOH , pH 12,8

F = 1 cm^2

pylenglykol/Wasser-Gemisch (1+9), bei 3 ist das Gemisch nicht gepuffert, bei 4 kommt 0,1-N-NaOH (pH 12,8) zum Einsatz. Beim kritischen Vergleichszeitpunkt t = 24 h betragen die aktuellen pH-Werte 1,2 bzw. 7,2 bzw. 9,0 bzw. 12,8. Von einer Übereinstimmung kann bei den Profilen 1-3 nur dann gesprochen werden, wenn man sich auf einen Freisetzungszeitraum unterhalb von 24 h beschränkt. Bei 4 kann erwartungsgemäß zu keinem Zeitpunkt von Sink-Bedingungen ausgegangen werden. Bei Lösungssalben und Laminaten treten wegen der langsamen Freisetzung und der damit einhergehenden Abpufferung durch CO_2 diese pH-Effekte nicht auf (siehe Exp. Teil, VII.)

4. Matrices mit Füllstoff

Durch Einbettung inerter Füllstoffe in Matrices wird die Freisetzung aus dem heterogenen Medium in Abhängigkeit von der Konzentration des Füllers verringert (36, 37, 39, 56). Entsprechend Gl. 29 läßt sich mittels des Quotienten Diffusionskoeffizient in füllstofffreien Matrices und füllstoffhaltigen Matrices bei bekanntem Volumengehalt des Diffusionsmediums die Tortuosität bestimmen (siehe B3).

In 0,2%-ige Lösungs- und 4%-ige Suspensionssalben auf Basis der Polyethylen-Paraffin-Grundlage Plastibase^R wurden jeweils 3,25%, 11,5%, 23,2% und 44,7% (V/V) Glaskugeln der Fraktion 100-110 µm eingearbeitet. Bupranolol wird in dünnflüssigem Paraffin von den Glaskugeln praktisch nicht sorbiert (vergl. Exp. Teil, VII.). Die Untersuchung der Freisetzung er-

folgt jeweils an 6 Stichproben eines Salbentyps. Abb. 18 und Abb. 19 zeigen die Ergebnisse für die Lösungs- bzw. Suspensionssalben. Wie sich in den Diagrammen bereits andeutet, wirkt sich die Erniedrigung des effektiven Diffusionskoeffizienten durch zunehmende Füllstoffkonzentrationen bei Lösungs-und Suspensionssalben im Prinzip gleich aus. Der Vergleich der D_{eff}-Werte bei jeweils gleicher Füllstoffkonzentration mit dem t-Test (vergl. Tab. 73 und Tab. 74, statistischer Anhang) ergibt außer bei 23% Füllstoffgehalt keinen signifikanten Unterschied. Dagegen liegt ein gesicherter Unterschied der D_{eff}-Werte bei wachsendem Füllstoffgehalt vor (P in beiden Fällen 0,05). Nur zwischen den füllstofffreien Salben und den Zubereitungen mit 3,25% Füller kann keine Signifikanz nachgewiesen werden.

In Tab 18 sind die D_{eff}-Werte füllstoffhaltiger Matrices aufgelistet, die aus den effektiven Diffusionskoeffizienten mit Hilfe von Gl. 29 berechneten Tortuositäten enthält Tab. 19.

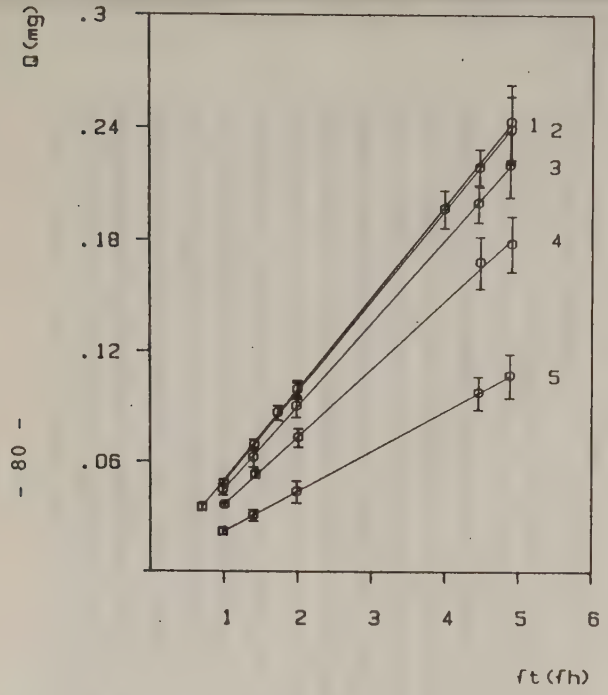


Abb.19: Einfluß der Füllstoffkonzentration auf die Freisetzung aus 0,2%-igen Polyethylen-Paraffin-Lösungssalben (Füllstoff: Glaskugeln)
1 = 0% , 2 = 3,25 %, 3 = 11,47%,
4 = 23,2%, 5 = 44,5%
F = 1 cm^2

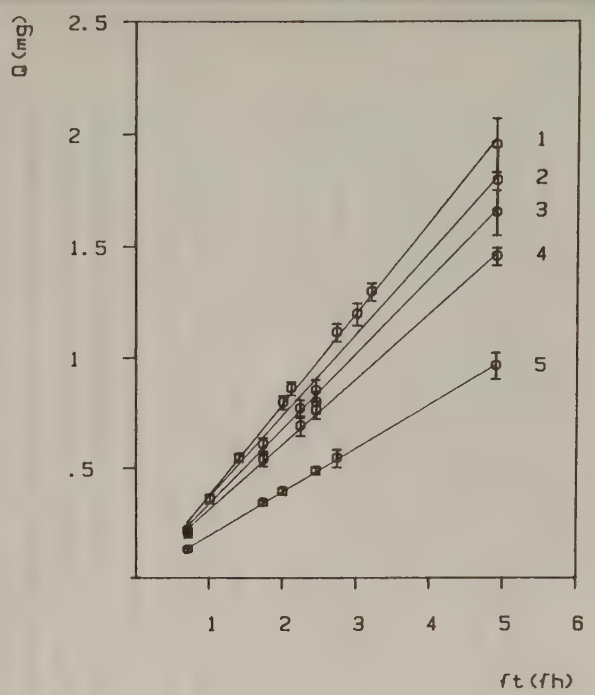


Abb.20: Einfluß der Füllstoffkonzentration auf die Freisetzung aus 4%-igen Polyethylen-Paraffin-Suspensionssalben (Füllstoff: Glaskugeln)
1 = 0%, 2 = 3,25%, 3 = 11,47%
4 = 23,2%, 5 = 44,5%
F = 1 cm^2

Tab. 18: D_{eff}-Werte in füllstoffhaltigen und füllstofffreien Polyethylen-Paraffin-Lösungs-und Suspensionssalben (32 °C)

Füllstoff (%)	Lösungss. D_{eff} 10^7 (cm^2/s) ± s	Suspensionss. D_{eff} 10^7 (cm^2/s) ± s	Signifikanz
0	1,75 ± 0,07	1,79 ± 0,06	-
3,25	1,76 ± 0,06	1,75 ± 0,06	-
11,47	1,47 ± 0,04	1,41 ± 0,02	-
23,20	0,97 ± 0,05	1,07 ± 0,03	+
44,50	0,39 ± 0,03	0,41 ± 0,04	-

Tab. 19: Experimentell bestimmte Tortuositäten in Polyethylen-Paraffin-Lösungs- und Suspensionssalben in Abhängigkeit von der Füllstoffkonzentration

Füllstoff (%)	Volumenanteil Diffusionsmedium	Tortuosität (experimentell)
3,25	0,965	1,00
11,47	0,886	1,12
23,20	0,768	1,28
44,50	0,555	2,55

5. Tortuositätsberechnungen

Die aus den effektiven Diffusionskoeffizienten füllstoffhaltiger Matrices nach Gl. 29 zu berechneten Tortuositäten können mit Werten verglichen werden, die sich aus der Anwendung der in der Literatur genannten Formeln ergeben (vergl. B3, Tab. 1). Für diejenigen Modelle, die τ nicht enthalten, wurde über den Quotienten $D_{eff}/D_o\,\tau$ nach nach Gl. 29 berechnet (Tab. 20).

Die Uneinheitlichkeit der tabellierten Daten zeigt, daß wohl noch keine umfassend gültige Formel zur Berechnung der Tortuosität vorliegt. Möglicherweise sind die vorgeschlagenen Gleichungen allzu sehr von experimentspezifischen Einflußfaktoren geprägt und daher nur bedingt übertragber. Indessen erlaubt die Gegenüberstellung in Tab. 20 eine Aussage darüber, ob die hier durchgeführten Versuche in der Größenordnung vergleichbare Tortuositäten ergeben. Schließlich weichen die von Desai et al. (30) beziehungsweise von Schwartz et al. (133) bestimmten τ-Werte um Zehnerpotenzen von dem Bereich 1,5 bis 3 ab, der von Higuchi (54) und Higuchi/Higuchi (56) für kugelförmige Füllstoffpartikel angegeben wird.

Der effektive Diffusionskoeffizient D_B in der Steuerzone von Laminaten wird im Rahmen der Modellierung nach Gl. 29 mit Hilfe von D_o, ε und τ berechnet.

Tab. 20: Vergleich der auf verschiedenen Formeln beruhenden Tortuositäten mit experimentellen Werten

Berechnung	Tortuosität bei Gehalt Füllstoff 3,25%	11,47%	23,2%	44,5%
verwendetes Modell:				
$\frac{\tau}{\varepsilon} = \frac{D_o}{D_{eff}}$	1	1,12	1,28	2,55
andere Modelle:				
$\tau = \frac{3-\varepsilon}{2}$	1,01	1,05	1,12	1,23
$\tau = \frac{(3-\varepsilon)^2}{4}$	1,03	1,12	1,25	1,50
$\tau = \frac{2-\varepsilon}{\varepsilon}$	1,07	1,26	1,60	2,60
$\frac{D_{eff}}{D_o} = \varepsilon^{\frac{3}{2}}$	1,02	1,07	1,13	1,80
$\frac{D_{eff}}{D_o} = \frac{2\varepsilon}{(3-\varepsilon)}$	1,02	1,05	1,12	1,22
$\frac{D_{eff}}{D_o} = \frac{\varepsilon^2}{(2-\varepsilon)^2}$	1,11	1,40	1,97	3,84
$\frac{D_o}{D_{eff}} = 1 + \frac{2(1-\varepsilon)}{3}$	1,02	1,08	1,15	1,30
$\frac{D_{eff}}{D_o} = (1 - \frac{1-\varepsilon}{2})$	1,02	1,07	1,13	1,38
$\tau = \sqrt{\frac{t'}{t}}$	1	1,12	1,29	2,01

6. Freisetzung aus Laminaten

6.1. Füllstofffreie Steuerzonen

In Abb. 21 sind Freisetzungsprofile von Laminaten auf der Basis von Polyethylen-Paraffin-Gel ohne Füllstoff in der Steuerzone dargestellt. Das Reservoir ist in jedem Fall eine 4%-ige Suspensionssalbe, die Steuerzone variierte hinsichtlich der Dicke zwischen 0,05 und 0,54 cm. Zu Beginn der Freisetzung ist die Steuerzone mit Bupranolol gesättigt, so daß sich das Laminat im Anfangsteil entsprechend dem von Baker und Lonsdale (4) beschriebenen Burst-Effekt verhält. Nach Erreichen des stationären Zustandes (nach Überschreiten von t_{ss}) kann besonders deutlich bei den Laminaten mit Steuerzonendicken über 0,1 cm eine Phase mit konstanter Freigaberate beobachtet werden, die um so länger anhält, je dicker die Steuerzone ist. Schließlich knickt die Kurve ab (z.B. Profil 1), wobei die Kontrolle über die Kinetik von der Steuerzone allmählich auf das Matrixreservoir übergeht. Bei den Profilen 4 und 5 bleibt des gesamten Beobachtungszeitraumes nach Einstellung des stationären Zustandes eine konstante Freisetzung aufrecht erhalten.

Daneben zeigt das Diagramm, wie mit zunehmender Dicke der Diffusionsbarriere die Zeit bis zum Einstellen des stationären Zustandes (t_{ss}) anwächst. Für die Modellierung (durchgezogenen Linien) der experimentellen Verläufe (=offenen Kreise) wird von $t=0$ bis $t=t_{ss}$ Gl. 23 (B 2.) verwendet, ab $t=t_{ss}$ wird das Profil

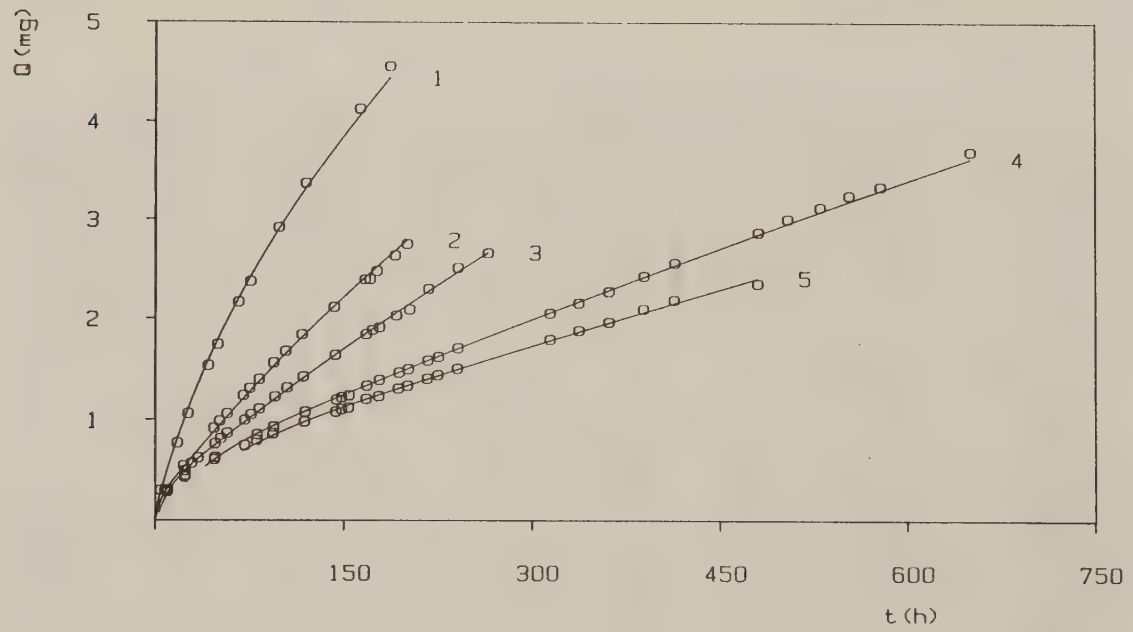


Abb.21: Einfluß der Dicke der Steuerzone auf die Freisetzung aus Polyethylen-Paraffin-Laminaten mit füllstofffreien, bupranololgesättigten Steuerzonen
Reservoirkonzentration jeweils 4%, c_s = 0,4%
F = 1 cm^2, restliche Parameter in Tab. 21
offene Kreise: experimentelle Meßpunkte,
durchgezogene Linien: Simulierung durch Kombination von Gl. 23 und Gl. 17
1: d = 500 µm 2: d = 1600 µm 3: d = 2500 µm
4: d = 4400 µm 5: d = 5400 µm

durch Gl. 17 beschrieben. In Tab. 21 sind die für die Simulierung der einzelnen Profile verwendeten Parameter zusammengestellt.

Tab. 21: Parameter für die Simulierung der Freisetzungen aus füllstofffreien Laminaten in Abb. 16

Reservoirkonzentration jeweils = 40,35 mg/cm^3

Parameter	Profil 1	2	3	4	5
Dicke d der St.zone (µm)	450	1600	2500	4400	5400
exp. best. Dicke d (µm)	500	1400	2200	4600	5700
$D_M \cdot 10^7$ (cm^2/s)	1,82	1,82	1,82	1,79	1,76
$D_B \cdot 10^7$ (cm^2/s)	1,82	1,82	1,82	1,79	1,76
c_s (mg/cm^3)	3,62	3,62	3,62	3,41	3,21
t_{ss} (h)	2,19	27,71	67,66	213,08	326,41

Die freigesetzten Mengen beziehen sich auf eine Fläche von 1 cm^2. Die Zeit bis zur Einstellung des sta-

tionären Zustandes wurde nach Gl. 27 (B 2.) berechnet. Aus den tabellierten t_{ss}-Zeiten wird deutlich, daß der stationäre Zustand um so rascher erreicht wird, je dünner die Steuerschicht ist. Für möglichst genaue Anpassungen an die experimentellen Punkte ist es notwendig, D_M im 95%-Vertrauensbereich schwanken zu lassen. Zum Teil ist es im Fall von c_s erforderlich, kleinere Werte als sie der 95%-Vertrauensbereich zuläßt, in die Modellgleichungen einzusetzen. Diese kleineren c_s-Werte entsprechen den nach der quantitativen Differentialdialyse ermittelten Verteilungskoeffizienten multipliziert mit der Basallöslichkeit in 0,1-N-NaOH.

6.2 Füllstoffhaltige Steuerzonen

Durch Einbettung von Glaskugeln einer Fraktion von von d_{max} = 20 µm in die wirkstoffgesättigten Steuerzonen der Laminate wird der Diffusionswiderstand dieser Schicht erhöht. Dabei wird angenommen, daß die verlangsamte Diffusion in der Barriere die Dauer der konstanten Freigabe verlängert, da Bupranolol so im Reservoir schneller als in der Steuerzone diffundiert. Verglichen mit einem Laminat ohne Füllstoff sollte sich so, bei gleicher Dicke der Steuerschicht d, die Zeit, bei der die Kontrolle über die Kinetik allmählich auf die Matrix übergeht, verlängern lassen.

Die erhebliche Sorption des Bupranolols in dünnflüssigem Paraffin an diesen Füllstoff (vergl. Exp. Teil, VII.) wird in den Modellierungen nicht berücksichtigt.

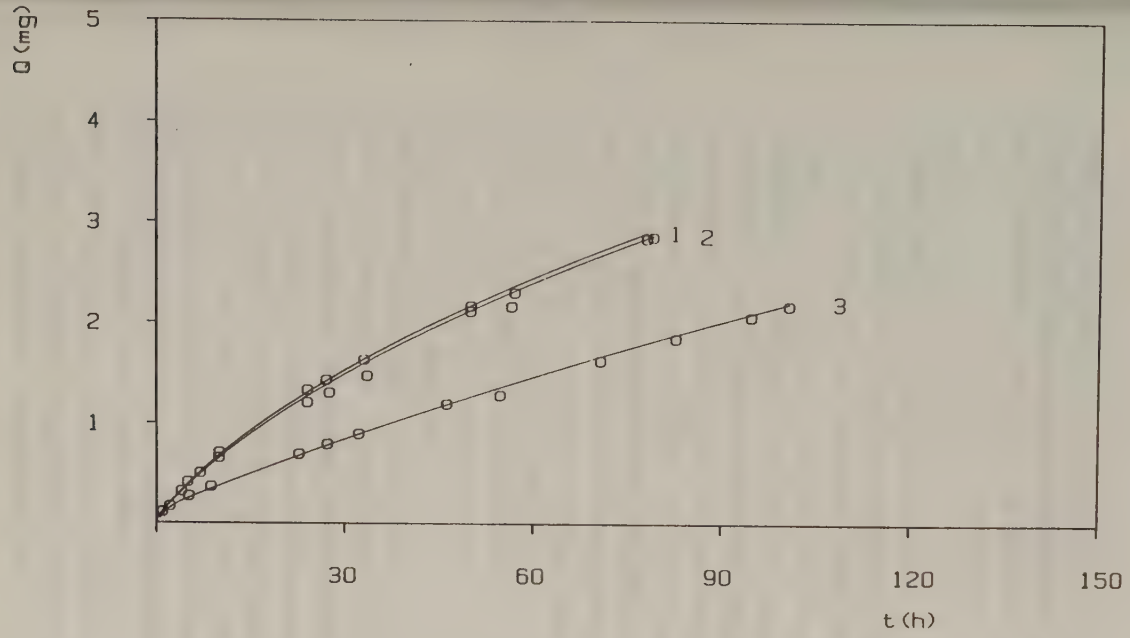


Abb.22: Einfluß des Füllstoffgehaltes auf die Freisetzung aus Polyethylen-Paraffin-Laminaten mit bupranololgesättigten Steuerzonen in Abhängigkeit von der Dicke der Steuerschicht d
Reservoirkonzentration c_o jeweils 4%, c_s = 0,4%, Füllstoff: 3,25 % Glaskugeln (d_{max} = 20 µm), F = 1cm^2, restliche Parameter in Tab. 22
offene Kreise: experimentelle Meßpunkte,
durchgezogene Linien: Simulierung durch Kombination von Gl. 23 und Gl. 17
1: d = 300 µm 2: d = 320 µm 3: d = 920 µm

Untersucht werden Laminate mit Füllstoffkonzentrationen von 3,25%, 11,47%, 23,2%, und 45,5% (V/V) in der Steuerzone. Eine Begrenzung der maximal einarbeitbaren Menge des Füllers ergibt sich aus den unzureichenden Verarbeitungseigenschaften hochkonzentrierter Suspensionen. Bei Konzentrationen über 50% treten zunehmend Rißbildungen beim Auswalzen der Steuerschichten auf: So läßt sich mit Methylenblaulösung zeigen, daß der Farbstoff durch ausgewalzte Schichten von Glaskugel-Plastibase^{R}-Pasten mit mehr als 50% Gehalt innerhalb weniger Minuten penetriert.

In Abb. 22 (Laminate mit 3,25% Füllstoff in der Steuerzone) kann bei den Laminaten 1 und 2 allenfalls innerhalb der ersten 10 h von annähernd konstanter Freisetzung gesprochen werden. Danach erfolgt ein deutliches Abknicken in den matrixkontrollierten Verlauf. Bei Laminat 3 mit einer etwa dreifach dickeren Steuerzone reicht der lineare Teil von t_{ss} = 9,5 h bis etwa zur 30. Stunde.

Ähnliche Verhältnisse sind in Abb. 23 bis 25 (Laminate mit 11,47 bis 44,5% Füllstoff in der Steuerzone) zu sehen: Dünne Steuerzonen (300-400 µm) zeigen nur innerhalb der ersten 10 h annähernd konstante Raten. Anschließend folgt ein mehr oder weniger deutlich ausgeprägter gebogener Verlauf, dessen Krümmung mit zunehmendem Füllstoffgehalt abnimmt (Laminat 3 in Abb. 23 sowie Laminate 3 und 4 in Abb. 24 und Abb. 25). Zudem kann festgestellt werden, daß bei Laminaten mit hohem Füllstoffanteil die Freisetzungsraten deutlich sinken. Die offenen Kreise sind experimen-

telle Meßpunkte, die durchgezogenen Linien entsprechen den Verläufen, die sich durch Anwendung der Gl. 23 beziehungsweise Gl. 17 ergeben. Für eine möglichst optimale Anpassung der theoretischen Kurven an die Meßpunkte war es wiederum notwendig, den Diffusionskoeffizienten in seinem Vertrauensbereich schwanken zu lassen. Teilweise muß auch für c_s ein Wert, wie er sich über den aus der quantitativen Differentialdialyse ermittelten Verteilungskoeffizienten berechnen läßt, in die Modellgleichungen eingesetzt werden (vergl. Tab. 22).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß durch die Konzentrationserhöhung des Füllers in den Steuerzonen von 3,25% auf 44,5% die Profile im Gesamtverlauf flacher erscheinen. Es zeigt sich auch, daß für die Einstellung einer angestrebten Rate die Dicke der Steuerzone insbesondere bei hohen Füllstoffgehalten erheblich verkleinert werden kann (vergl. Tab. 23). Außerdem wird der stationäre Zustand eher erreicht und länger aufrecht erhalten.
In Tab. 22 sind alle Parameter aufgelistet, die zur Simulierung der experimentellen Verläufe füllstoffhaltiger Laminate benötigt werden. Für die bestmögliche Anpassung an die experimentellen Daten sind die Sättigungslöslichkeit und der Diffusionskoeffizient innerhalb des jeweiligen Vertrauensbereiches variiert.
Daneben weicht vor allem der kleine Wert für die Tortuosität bei 44,5% Füllstoff von dem in Tab. 19 aufgelisteten experimentell bestimmten -Wert ab. Demzufolge entspricht der in der Modellierung verwendete

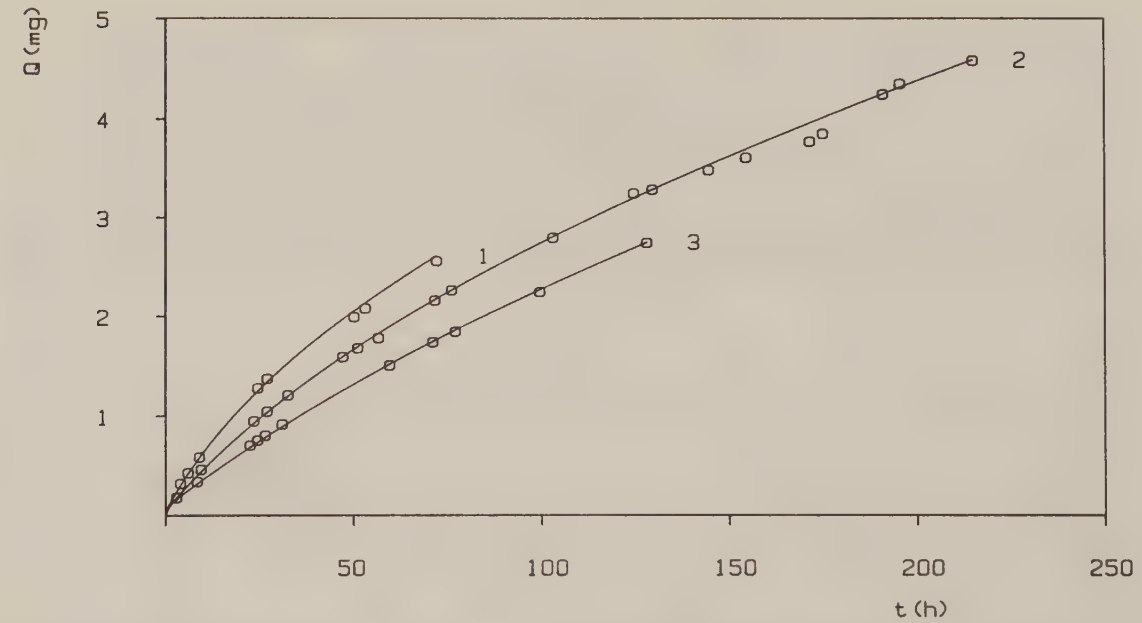


Abb.23 Einfluß des Füllstoffgehaltes auf die Freisetzung aus Polyethylen-Paraffin-Laminaten mit bupranololgesättigten Steuerzonen in Abhängigkeit von der Dicke der Steuerschicht d
Reservoirkonzentration c_o jeweils 4%, c_s = 0,4%, Füllstoff: 11,47% Glaskugeln (d_{max} = 20 µm), F = 1cm^2, restliche Parameter in Tab. 22
offene Kreise: experimentelle Meßpunkte,
durchgezogene Linien: Simulierung durch Kombination von Gl. 23 und Gl. 17
1: d = 320 µm 2: d = 350 µm 3: d = 680 µm

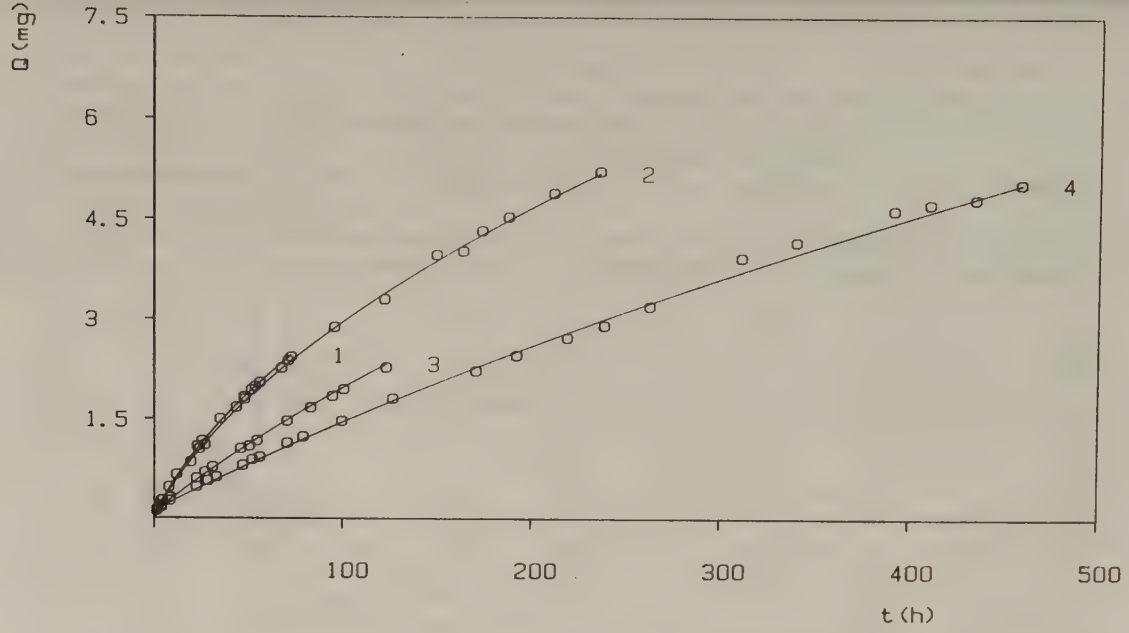


Abb.24 Einfluß des Füllstoffgehaltes auf die Freisetzung aus Polyethylen-Paraffin-Laminaten mit bupranololgesättigten Steuerzonen in Abhängigkeit von der Dicke der Steuerschicht d
Reservoirkonzentration c_o jeweils 4%, c_s = 0,4%, Füllstoff: 23,2% Glaskugeln (d_{max} = 20 µm), F = 1cm^2, restliche Parameter in Tab. 22
offene Kreise: experimentelle Meßpunkte,
durchgezogene Linien: Simulierung durch Kombination von Gl. 23 und Gl. 17
1: d = 280 µm 2: d = 250 µm 3: d = 750 µm 4: d = 1000 µm

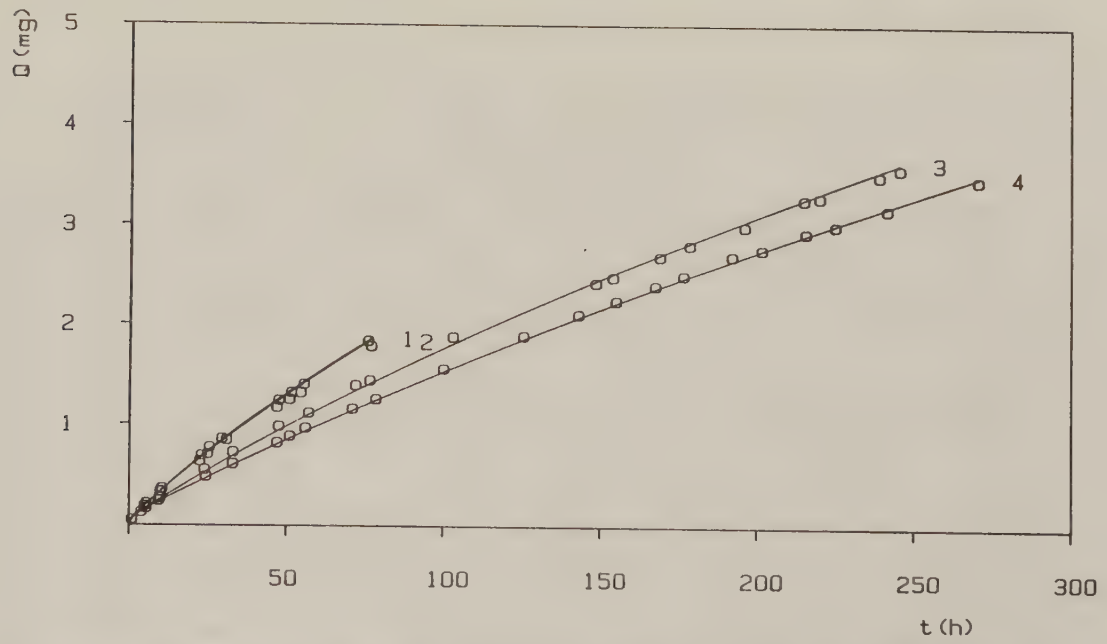


Abb.25 Einfluß des Füllstoffgehaltes auf die Freisetzung aus Polyethylen-Paraffin-Laminaten mit bupranololgesättigten Steuerzonen in Abhängigkeit von der Dicke der Steuerschicht d
Reservoirkonzentration c_o jeweils 4%, c_s = 0,4%, Füllstoff: 44,5% Glaskugeln (d_{max} = 20 µm), F = 1cm^2, restliche Parameter in Tab. 22
offene Kreise: experimentelle Meßpunkte,
durchgezogene Linien: Simulierung durch Kombination von Gl. 23 und Gl. 17
1: d = 350 µm 2: d = 400 µm 3: d = 500 µm 4: d = 650 µm

Tab. 22: Parameter für die Simulierung der Freisetzung aus füllstoffhaltigen Laminaten in den Abb. 22-25

Reservoirkonzentration bei allen Laminaten: 40,35 mg/cm^3

Gehalt Füllst. (%)	d_{exp} (µm)	d_{sim} (µm)	c_s (mg/cm^3)	ε	τ	D_M 10^7	D_B (cm^2/s)
	320	300	3,62	0,97	1	1,82	1,76
3,25	320	320	3,62	0,97	1	1,82	1,76
	1000	920	3,62	0,97	1	1,82	1,76
	320	290	3,41	0,89	1,05	1,82	1,53
11,47	350	400	3,41	0,89	1,11	1,79	1,43
	700	680	3,61	0,89	1,11	1,82	1,46
	280	255	3,62	0,77	1,28	1,82	1,09
23,2	250	280	3,62	0,77	1,28	1,82	1,09
	750	750	3,62	0,77	1,10	1,82	1,27
	900	1000	3,62	0,77	1,28	1,82	1,09
	350	350	3,62	0,55	1,27	1,82	0,79
44,5	370	400	3.62	0,55	1,27	1,82	0,79
	540	500	3,41	0,55	1,27	1,82	0,79
	700	650	3,62	0,55	1,27	1,82	0,79

D_B-Wert (Tab. 22) nicht dem D_{eff}-Wert in füllstoffhaltigen Salben (Tab. 18). Daher kann man zu der Auffassung gelangen, daß die Tortuosität besonders bei hohen Füllstoffgehalten mit unterschiedlichem Ausmaß zu berücksichtigen ist, je nachdem, ob man die Freisetzung aus heterogenen Matrices oder die Diffusion durch eine füllstoffhaltige Schicht betrachtet. Aufgrund der in Tab. 22 zusammengestellten Tortuositäten ergibt sich eine recht gute Übereinstimmung mit dem von Fricke (41) beziehungsweise mit dem von Neale/Nader (106) vorgeschlagenen theoretischen Konzept zur Berechnung der Tortuosität (vergl. Tab. 20).

Tab. 23 gibt eine Übersicht der durchgeführten Laminatfreisetzungen mit dem Träger Plastibase^R. Von Interesse ist für praktische Belange die Dauer des stationären Zustandes t_d. Sie wird ermittelt, indem im Koordinatenpunkt t_{ss}, Q_{ss} (= zur Zeit t_{ss} freigesetzte Menge) eine Gerade mit der Steigung $m = (D_B \cdot c_s)/d$ errichtet wird. Eine Parallele mit 10% niedrigerer Freisetzung schneidet das Laminatprofil im Punkt t_x, Q_x. Zwischen t_{ss} und t_x (= t_d) setzt das Laminat annähernd konstant frei (Abb. 26a). Die befriedigende Übereinstimmung der theoretischen Raten (= m, s.o.) und der experimentellen Raten (ermittelt durch lineare Regression der experimentellen Punkte innerhalb von t_d) in Tab. 23 beweist, daß die Phase der konstanten Freigabe aus dem Laminat mit dem Membranmodell zufriedenstellend erklärt werden kann.

Besondere Aufmerksamkeit verdient die Spalte mit dem Quotienten t_d/t_{ss}: Dieser Zeitindex gibt an, mit

Tab. 23: Übersicht der t_{ss}- und t_d-Werte sowie der experimentellen und theoretischen Raten bei Laminaten auf Basis von Plastibase^R

Gehalt Füllstoff(%)	d_{sim} (µm)	t_{ss} (h)	t_d (h)	t_d/t_{ss}	Raten exp. (mg/cm^2	theo. pro h)
0	340	1,27	1,7	1,34	0,0660	0,0646
0	500	2,71	3,7	1,36	0,0474	0,0474
0	630	4,30	6,0	1,39	0,0364	0,0376
0	1600	27,70	36,6	1,32	0,0150	0,0148
0	2500	67,70	86,3	1,27	0,0102	0,0095
0	4400	213,00	279,0	1,31	0,0054	0,0050
0	5400	320,00	-	-	0,0044	0,0038
3,25	260	1	1	1	0,0759	0,0763
3,25	320	1,15	1	0,86	0,0710	0,0715
3,25	920	3,5	12,5	1,31	0,0244	0,0248
11,47	260	0,88	1,8	2,0	0,0704	0,0713
11,47	290	1,07	2,0	1,84	0,0660	0,0653
11,47	400	2,21	3,3	1,49	0,0440	0,0438
11,47	680	6,24	9,1	1,46	0,0277	0,0279
23,2	250	1,13	2,7	2,39	0,0604	0,0568
23,2	260	1,17	2,9	2,49	0,0591	0,0546
23,2	280	1,41	3,0	2,12	0,0530	0,0507
23,2	750	8,72	14,3	1,63	0,0208	0,0220
23,2	1000	18,00	33,0	1,83	0,0135	0,0142
44,5	350	3,00	6,0	2,00	0,0295	0,0295
45,5	400	3,62	6,3	1,74	0,0286	0,0283
45,5	500	6,20	21,8	3,50	0,0199	0,0194
45,5	650	10,50	33,0	3,14	0,0148	0,0158

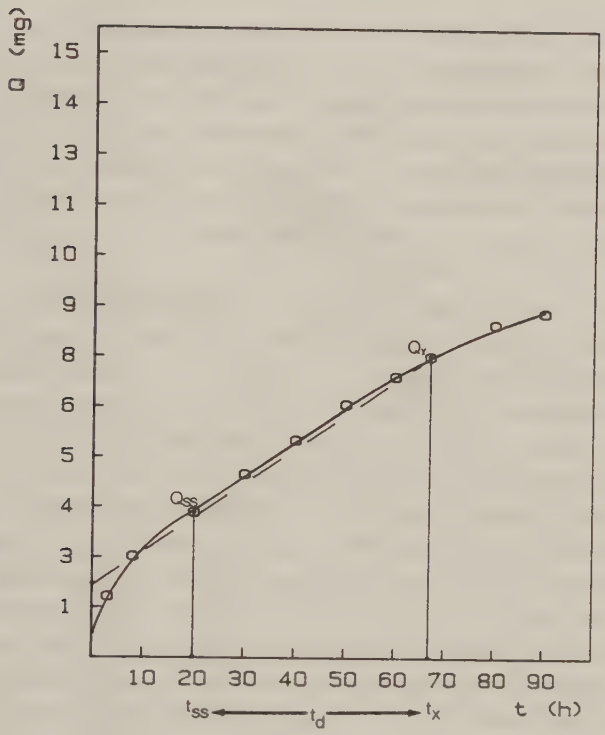


Abb. 26a: Schema der Bestimmung der Dauer des stationären Zustandes t_d (Dauer der annähernd konstante Freisetzung aus Laminaten)

Im Punkt t_{ss}, Q_{ss}: Errichtung einer Geraden mit der Steigung $(D_B \cdot c_s)/d$

Anschließend Parallelverschiebung, so daß der neue Achsabschnitt 10% unterhalb des Achsabschnittes der Ausgangsgeraden liegt (= gestrichelte Linie), Schnittpunkt mit dem Profil der Laminatfreisetzung im Punkt t_x, Q_x

Zwischen t_x und t_{ss} wird die Dauer t_d des stationären Zustandes festgelegt

welchem Faktor die Zeit bis zum Einstellen des stationären Zustandes t_{ss} zu multiplizieren ist, um die Dauer der konstanten Freisetzung aus dem Laminat abzuschätzen. Mit wachsendem Füllstoffgehalt nehmen die Zeitindices deutlich zu. Daher empfehlen sich für praxisnahe Anwendungen des Laminatprinzips möglichst hochkonzentrierte, dünne Steuerzonen.

In Abb. 26 sind Laminate unterschiedlichen Füllstoffgehaltes und mit unterschiedlich dicken Steuerzonen dargestellt. Der Vergleich von Profil 1 mit Profil 3 läßt erkennen, daß nahezu identische Verläufe erhalten werden, wenn man die 500 µm starke füllstofffreie Diffusionsbarriere durch eine 250 µm dicke Steuerzone mit 23% Füllstoff ersetzt. Von Vorteil ist dabei, daß durch die dünnere Schicht t_{ss} um mehr als die Hälfte reduziert wird (von 2,71 h auf 1,13 h). Ebenso können die Verläufe 2, 4 und 6 als einander ähnlich bezeichnet werden: Das bedeutet, daß die 1600µm füllstofffreie Steuerschicht von 2 durch eine 1000 µm dicke Barriere mit 23% Füllstoff (=4) beziehungsweise durch eine 500 µm dicke 45%-Steuerschicht ersetzt werden kann. Der oben angeführte Zeitvorteil beträgt zwischen 2 und 4 knapp 10 h (von t_{ss}=27,7 h auf t_{ss} =18 h), zwischen 4 und 6 mehr als 20 h (von t_{ss}=27,7 auf t_{ss}=6,21 h). Profil 5 zeigt, daß hohe Füllstoffkonzentrationen auch bei relativ dünnen Steuerzonen (350 µm) zu deutlichen Abflachungen verglichen mit der 500 µm füllstofffreien Schicht von 1. Schließlich zeigt Verlauf 7, daß bei sehr dicken Diffusionsbarrieren (d = 4400 µm) die Einstellung des stationären Zustandes für praktische Zwecke zu lange dauert (t_{ss} = 213h).

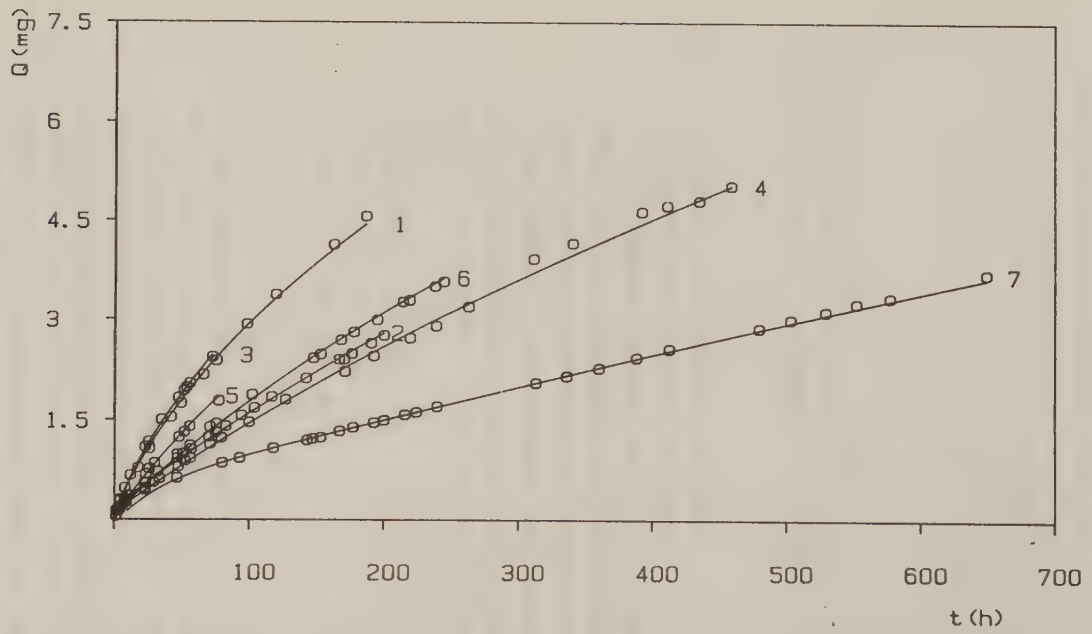


Abb.26 Einfluß des Füllstoffgehaltes auf die Freisetzung aus Polyethylen-Paraffin-Laminaten mit bupranololgesättigten Steuerzonen in Abhängigkeit von der Dicke der Steuerschicht d (µm)
Reservoirkonzentration c_o jeweils 4%, c_s = 0,4%, Füllstoff: 3,25 - 44,5% geln (d_{max} = 20 µm), F = 1cm^2, restliche Parameter in Tab. 22
offene Kreise: experimentelle Meßpunkte
durchgezogene Linien: Simulierung durch Kombination von Gl. 23 und Gl. 17

1: d = 500, 0% F.S.
2: d = 1600, 0% F.S.
3: d = 250, 23,2% F.S.
4: d = 1000, 23,2% F.S.
5: d = 350, 44,5% F.S.
6: d = 500, 44,5% F.S.
7: d = 4400, 0% F.S.
F = 1 cm^2

Um zu verdeutlichen, welchen Vorteil eine füllstoffhaltige Diffusionsbarriere gegenüber einer füllstofffreien bietet, sind in Abb. 27 der Kehrwert der in Tab. 23 aufgeführten Raten im stationären Zustand gegen die entsprechenden Dicken aufgetragen. Man kann in diesem Nomogramm ablesen, daß zur Einstellung einer Rate von 0,01 mg/cm^2 pro h (=100) folgende Laminate herzustellen wären:

1. 0% F.S., d= 2425 µm
2. 11% F.S., d= 1825 µm
3 23% F.S., d= 1425 µm
4. 45% F.S., d= 1000 µm

Entsprechend kann so für jede gewünschte Rate ein Anhaltspunkt für das "design" der Steuerschicht bestimmt werden. Einschränkend muß ergänzt werden, daß diese Zusammenhänge nur auf Trägerstoffe anzuwenden sind, die ähnliche physikalisch-chemische Parameter wie Plastibase^R aufweisen, und in denen der Diffusionskoeffizient durch die Einbettung eines Füllstoffes etwa gleich reduziert wird.

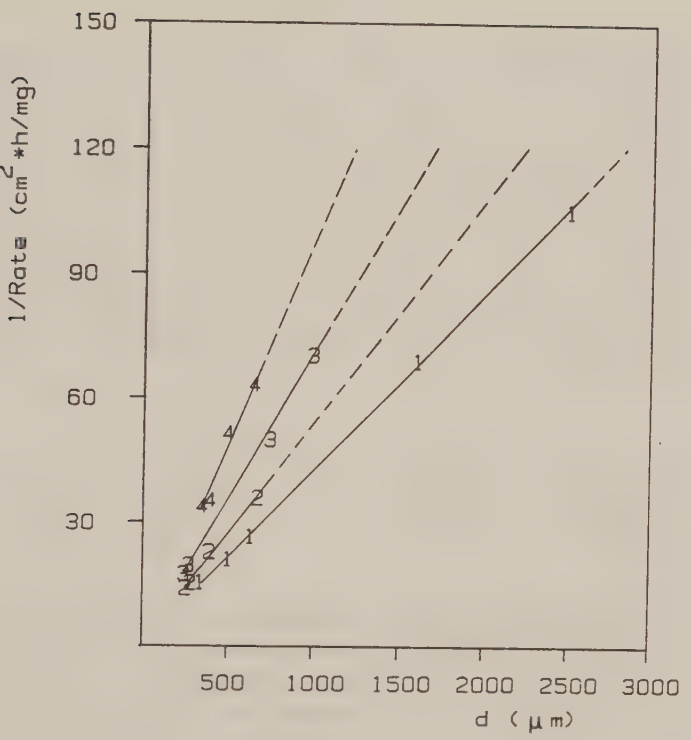


Abb. 27: Einfluß des Füllstoffgehaltes in der Steuerzone auf die reziproken Raten im stationären Zustand in Abhängigkeit von der Deckschichtdicke d

1: 0% Füllstoff
2: 11,5% Füllstoff
3: 23,2% Füllstoff
4: 44,5% Füllstoff

Die Zahlen stellen experimentelle Punkte dar

Den Zusammenhang zwischen der Dauer des stationären Zustandes und der Deckschichtdicke stellt Abb. 28 dar. Durch Auftragung der Quadratwurzeln von t_d gegen die jeweiligen Dicken der Steuerzonen ergibt sich eine lineare Abhängigkeit. Analog dem Nomogramm in Abb. 27, das Hinweise zur Erzielung einer bestimmten Freisetzungsrate gibt, kann dieser Darstellung entnommen werden, mit welchen Steuerzonen beispielsweise ein stationärer Zustand über 24 h aufrecht erhalten werden kann:

1. 0% F.S., 1325 µm
2. 11% F.S., 1125 µm
3. 23% F.S., 925 µm
4. 45% F.S., 625 µm

Die abgebildeten Geraden beziehen sich allerdings nur auf den Fall, daß ein 4%-iges Reservoir als Arzneistoffquelle dient. Bei höher konzentrierten Reservoiren kann bei gleichen Dicken der Steuerzonen mit einer Verlängerung des stationären Zustandes gerechnet werden (VIII.1). Allgemeine Gesichtspunkte zur Einstellung einer Abgaberate, die zusätzlich zu d und Füllstoffgehalt den Diffusionskoeffizienten, die Sättigungskonzentration und die Anfangskonzentration berücksichtigen, finden sich in VIII.

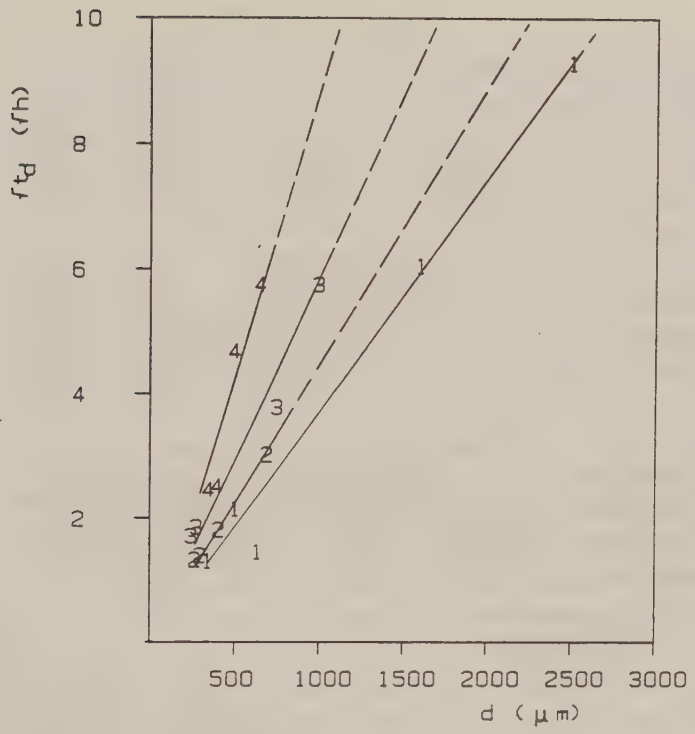


Abb. 28: Einfluß der Dicke der Steuerzone d auf die die Dauer t_d des stationären Zustandes bei wachsenden Füllstoffgehalt in der Steuerschicht in Abhängigkeit von d

1: 0% Füllstoff
2: 11,5% Füllstoff
3: 23,2% Füllstoff
4: 44,5% Füllstoff

Die Zahlen stellen experimentelle Punkte dar

6.3 Laminate mit einem Preßling als Reservoir

Nach dem Modell der "boundary diffusion layer"-Kinetik (121) hängt die Dauer der konstanten Freisetzung aus Laminaten (siehe B 2.) von der Größe der Entleerungszone h im Reservoir ab: Bleibt h über längere Zeit genügend klein, so setzt das Laminat nicht matrixkontrolliert frei. Diese Hypothese bestätigen die Freigabeprofile von Vaselin-Laminaten mit mit einem 20%-igen (an Stelle eines 4,5%-igen) Reservoirs (vergl. C IV.4.5).

In hochkonzentrierten Reservoiren wächst gemäß Gl. 13 die Entleerungszone h langsamer als in Matrices, deren Wirkstoffgehalt nur wenig über der Sättigungslöslichkeit liegt (Gl. 35).

$$h = \sqrt{\frac{D_M \cdot c_s \cdot t}{c_o}} \qquad \text{Gl. 35}$$

Um h klein zu halten und so die Dauer der nullten Ordnung bei Laminatfreisetzungen möglichst lange aufrecht zu erhalten, empfiehlt sich an der Phasengrenzfläche zwischen Reservoir und Steuerzone ein hoher Substanzüberschuß. Es liegt daher nahe, an Stelle einer Suspensionsmatrix einen Preßling als Reservoir einzusetzen.

Mit Hilfe einer KBr-Presse wird in einem speziell angefertigten Preßwerkzeug der pulverförmige Arzneistoff zu einem Preßling geformt. Hierbei wirkt inner-

halb von 30 s ein Druck von 127,2 kp/cm^2 auf das Pulverbett. Anschließend kann das Restvolumen der Schale mit Polyethylen-Paraffin-Gel aufgefüllt werden. Die experimentell bestimmte Dicke der so aufgebrachten Steuerzone liegt bei 400 µm $\pm$ 40 µm.

Den Verlauf der unmittelbar nach Herstellung erfolgten Freisetzung zeigt Profil 1 in Abb. 24: Nach rascher Einstellung des stationären Zustandes bleibt dieser nur knapp 40 h bis zum Abknicken der nullten Ordnung bestehen. Zu diesem Zeitpunkt ist erst ein geringer Prozentsatz des eingesetzten Arzneistoffes freigesetzt, so daß Substanzerschöpfung nicht als Erklärung für das Ende der konstanten Rate in Betracht kommt. Ein möglicher Grund könnte darin bestehen, daß durch Auflösung der obersten Bupranolol-Kristallschicht die Kontaktfläche zur Steuerzone abnimmt.

Der Versuch wurde nach 80 h abgebrochen und das Laminat zunächst 1 Monat, später weitere 3 Monate gelagert. Jeweils am Ende einer Wartezeit wird erneut freigesetzt. Während der Lagerung diffundiert Arzneistoff bis zur Sättigung in die Steuerzone. Daher erhält man zwar im stationären Zustand bis etwa 10h die gleiche Freisetzungsrate wie bei Profil 1, doch sind die Kurven vor allem infolge des dabei auftretenden Burst-Effektes (=2 und 3) parallel verschoben. Wesentlich früher als bei 1 wird der stationäre Zustand bei den gelagerten Laminaten verlassen (t_d beträgt etwa 10h). Ein Einfluß der Lagerzeit ist bei den nahezu deckungsgleichen Profilen 2 und 3 nicht zu erkennen. Die lineare Regression im Bereich zwischen

t_{ss} und t_x ergibt eine Rate von 0,0581 mg/cm^2 pro h, was einem theoretischen d von 408 µm entspricht.

Wesentlicher Kritikpunkt des Einsatzes von Preßlingen als Arzneistoffreservoir bleibt der geringe Wirkungsgrad zwischen eingesetztem und nach nullter Ordnung freigesetztem Wirkstoff. Sinnvoller erscheint es, durch entsprechend hochkonzentrierte Suspensionsmatrices die Freisetzung aus Laminaten zu optimieren.

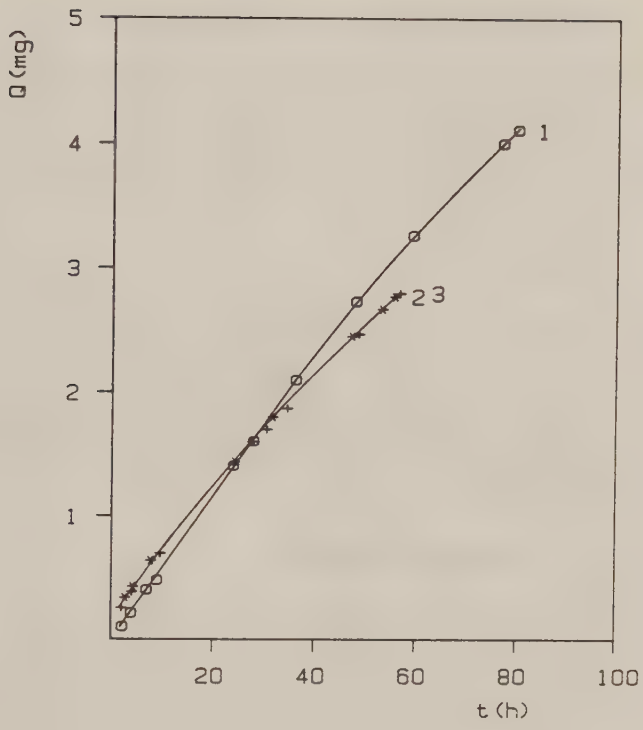


Abb.29: Freisetzung aus einem Laminat mit einem Bupranolol-Preßling als Arzneistoffreservoir

1 : unmittelbar nach Aufbringen der Steuerzone $d_{exp} = 400 \pm 40$ µm, $d_{ber} = 408$ µm

2 : nach 1 Monat Lagerung

3 : nach 4 Monaten Lagerung

c_o : 79,5 mg/ cm^2 (= Einwaage von Bupranolol pro cm^2 vor dem Verpressen)

F : 1 cm^2

VI. Kurvendiskussion und -auswertung

Nach der im Teil B dargelegten Modellauffassung bezüglich des Freisetzungsverhaltens aus Laminaten können drei Phasen unterschieden werden:
- Phase bis zum Einstellen des stationären Zustandes
- stationärer Zustand
- Matrixkontrolle

Schwerpunkt dieses Abschnittes ist es, die einzelnen Profilabschnitte hinsichtlich des Beginns und der Dauer der jeweils vorliegenden Phasen zu charakterisieren. Dabei werden zusätzlich auch modellfreie Verfahren (Momentanalyse und Kurvenvergleichsverfahren) herangezogen.

1. Auftragung gegen $\sqrt{t}$

In Abb. 30 ist am Beispiel von Polyethylen-Paraffin-Laminaten mit füllstoffreien Steuerzonen die Freisetzung in Abhängigkeit von $\sqrt{t}$ dargestellt. Zumindest im Anfangsteil wird die Freisetzung nicht von der Matrix gesteuert. Im letzteren Fall müßten sich bei der gewählten Auftragung Geraden durch den Ursprung ergeben. Insbesondere die Laminate mit dicken Steuerzonen (Profile 2-5) weisen darauf hin, daß der stationäre Zustand noch nicht beendet bzw. das Laminat sich in der Übergangsphase zwischen nullter Ordnung und Matrixkontrolle befindet. Bei Verlauf 1 scheint der anfangs gekrümmte Verlauf allmählich in eine Gerade einzuschwenken. Diese terminale $\sqrt{t}$-Abhängigkeit weist auf die sich abzeichnende Steuerung durch das Reser-

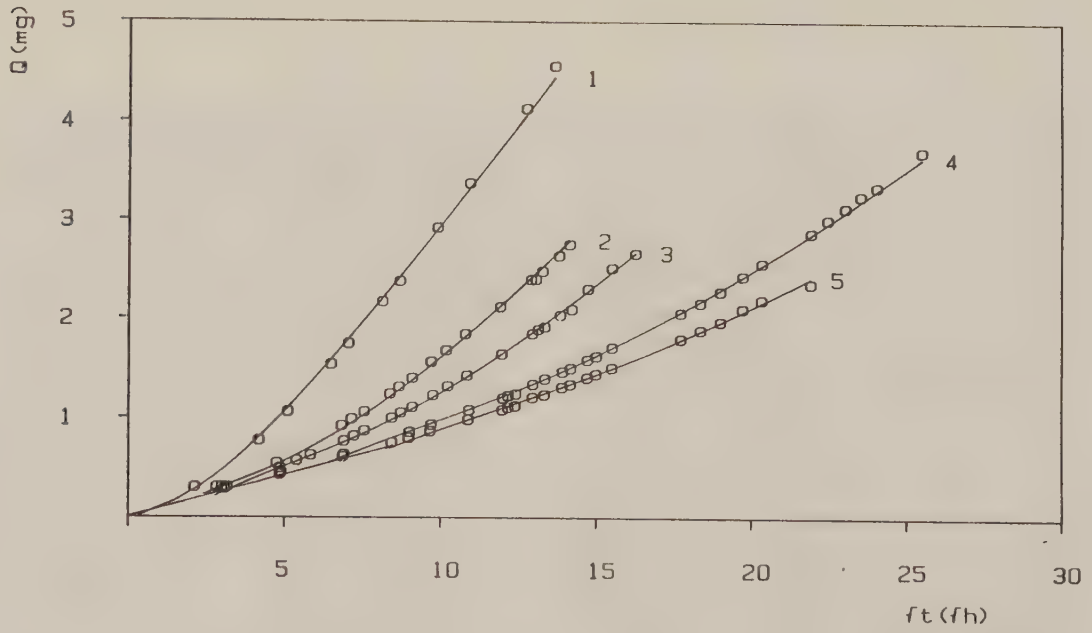


Abb.30: Freisetzung aus Polyethylen-Paraffin-Laminaten mit füllstofffreien, bupranololgesättigten Steuerzonen in Abhängigkeit von der Dicke der Steuerschicht d bei Auftragung gegen t
Reservoirkonzentration jeweils 4%, F = 1 cm^2, restliche Parameter in Tab. 21
offene Kreise: experimentelle Meßpunkte,
durchgezogene Linien: Simulierung durch Kombination von Gl. 23 und Gl. 17
1: d = 500 µm 2: d = 1600 µm 3: d = 2500 µm
4: d = 4400 µm 5: d = 5400 µm

voir hin (37, 96). Während dieser Phase wird das Profil durch Gl. 17 bzw. 18 beschrieben. Wenn sich bei $Q/\sqrt{t}$-Auftragung eine Gerade ergibt, so müssen die beiden Terme, die den Diffusionskoeffizienten D_B und die Dicke der Steuerschicht d enthalten, vernachlässigbar klein sein. Andernfalls resultiert nach Bildung des Quotienten $Q/\sqrt{t}$ nach Gl. 17 keine Konstante (= Geradensteigung).

Nur bei wenigen Laminaten beginnt sich innerhalb des Beobachtungszeitraumes die ausschließliche Matrixkontrolle gegen Ende der Freisetzung anzubahnen. Die durch entsprechende lineare Regression ermittelten Steigungen erreichen jedoch nicht den Vergleichswert des Reservoirs (=0,42 mg/cm^2 pro$\sqrt{h}$), wie man Tab. 24 entnehmen kann.

Tab. 24: Experimentelle Steigungen m bei einigen Laminaten im matrixkontrollierten Teil der Profile, Bezugswert der 4%-igen Matrix: 0,42 (95%-V.B.): (0,40-0,44) (mg/cm^2 pro $\sqrt{h}$)

Steuerzone Gehalt F.stoff(%)	Dicke d (µm)	experim. Steigung m (mg/cm^2 pro $\sqrt{h}$)
0	340	0,37
0	500	0,41
23	250	0,36
23	260	0,36
23	280	0,40

2. Momentanalyse der Freisetzungsprofile

Modellfreie Interpretationen von Auflösungs-oder Freisetzungsverläufen können mit der Momentanalyse durchgeführt werden (12, 13, 14, 109, 139, 140). Hierbei werden aus den einzelnen Meßwertpaaren Momente der Freisetzungszeiten berechnet (13), die Aussagen beispielsweise über mittlere Verweilzeiten der Freisetzungen zulassen (81, 139, 140). Daneben kann mit dieser Methode untersucht werden, ob unterschiedliche Auflösungskurven, die man mit verschiedenen Freisetzungsapparaturen erhält, allein auf gerätespezifischen Zeitverzerrungsfaktoren beruhen. Bei Kenntnis der entsprechenden Transformationsfaktoren können derartige Profile aufeinander abgebildet werden (140).

Eine weitere Anwendungsmöglichkeit der Momente der Freisetzungszeiten besteht darin, mit Hilfe eines Prüfquotienten P ein vorliegendes Freisetzungs-bzw. Auflösungsprofil bekannten Zeitgesetzen zuzuordnen (140a). P wird durch den Quotienten aus zweitem und quadriertem ersten Moment der Freisetztungszeiten gebildet (= relative Dispersion) und nimmt definierte Werte an, wenn eine bestimmte Kinetik vorliegt (Tab. 25):

Tab 25: Zusammenhang des Prüfquotienten P (relative Dispersion) mit bekannten Zeitgesetzen
* : nach Hixon-Crowell

P	Zeitgesetze	Beispiel
1	Vorgang erster Ordnung	(Hydrolyse)
0,8	Quadratwurzelgesetz	(Matrixfreisetzung)
0,6	Kubikwurzelgesetz	(Auflösung *)
0,33	Vorgang nullter Ordnung	(Infusion)

Die einzelnen Momente werden wie folgt berechnet (140):

$$Q_t = \sum_{1}^{n} Q_i \qquad \text{(n=Anzahl der Meßpunkte)} \qquad \text{Gl. 36}$$

Q_t charakterisiert die zu einem bestimmten Zeitpunkt freigesetzte beziehungsweise aufgelöste Menge und wird als nulltes Moment bezeichnet.
Die Fläche F_{ABC} (=Fläche über der Freisetzungs- bzw. Auflösekurve) erhält man nach Gl. 37:

$$F_{ABC} = \sum_{1}^{n} (t(i)+t(i-1)/2) \cdot (Q(i)-Q(i-1)) \qquad \text{Gl. 37}$$

Aus F_{ABC} und Q_t ergibt sich nach GL. 38 das erste Moment M_1, das als mittlere Freisetzungs-/Auflösezeit interpretiert wird (81, 139, 140):

$$M_1 = F_{ABC}/Q_t \qquad \text{Gl. 38}$$

Für die Berechnung des zweiten Momentes M_2 der Freisetzungszeiten in Gl. 40 benötigt man die Hilfssumme H:

$$H = \sum_{1}^{n}(t(i)+t(i-1)/2)^2 \cdot (Q(i)-Q(i-1)) \qquad \text{Gl. 39}$$

$$M_2 = H/Q_t \qquad \text{Gl. 40}$$

Die Varianz VT der Freisetzungs-/Auflösezeiten wird durch Gl. 41, der Prüfquotient P durch Gl. 41 definiert (140a):

$$VT = M_2 - M_1^2 \qquad \text{Gl. 41}$$

$$P = M_2/M_1^2 \qquad \text{Gl. 42}$$

Diese Zusammenhänge werden genutzt, um die Freisetzungsprofile aus Laminaten abschnittsweise auf Übereinstimmung mit zwei der oben genannten vier Zeitgesetze zu prüfen: Von t = 0 bis t_{ss} wird zu den einzelnen Punkten jeweils der Prüfquotient P bestimmt. Im Punkt $t = t_{ss}$, $Q = Q_{ss}$ wird anschließend ein neuer Koordinatenursprung festgelegt. Für alle Meßwertpaare, deren t größer t_{ss} ist, sollte sich der Wert 0,33 für P einstellen (= Vorgang nullter Ordnung), solange der stationäre Zustand aufrecht erhalten wird. Im terminalen Profilteil, der in der Regel von einer konstanten Freisetzung abweicht, müßte P stetig anwachsend sich dem Wert 0,8 (= Matrixkontrolle) nähern.

Die Funktionstüchtigkeit der oben beschriebenen Vor-

gehensweise wird am Freisetzungsprofil einiger ausgewählter Laminate getestet. Die Veränderung von P mit der Zeit ist in den Abb. 30-33 dargestellt: Demnach kann im Bereich $t = 0$ bis $t = t_{ss}$ der Verlauf der Freisetzung keinem der vier genannten Zeitgesetzen zugeordnet werden.

Gemeinsam ist allen Profilen, daß P zwischen $t = 0$ und $t = t_{ss}$ immer den gleichen Wert erreicht, unabhängig davon wie groß t_{ss} ist. Bei Laminaten, die während des Beobachtungzeitraumes den stationären Zustand aufrecht erhalten (vergl. Profil 2 und 4 in Abb. 21), nähert sich P nach Überschreiten von t_{ss} allmählich dem Wert von 0,33 (= Kinetik nullter Ordnung), wie man den Abb. 30 und 31 entnehmen kann.

Bei Laminaten, die sich gegen Ende der Freisetzung deutlich im Übergang zur Matrixkontrolle befinden (z. B. Profil 2 in Abb. 24) ergibt sich nach Ausführung der entsprechenden Momentanalysen (vergl. Abb. 33), daß P den Wert 0,33 deutlich überschreitet. Damit kann im terminalen Bereich der Freisetzung nicht mehr von einer Kinetik nullter Ordnung ausgegangen werden.

In Tab. 26 ist die Dauer des stationären Zustandes t_d einiger Laminate aufgelistet, zunächst die t_d-Werte, die sich aufgrund der Momentanalyse ergeben. Sie gelten als überschritten, wenn der Prüfquotient P den Wert 0,34 erreicht. Sie werden verglichen mit diejenigen, die aus den Simulierungen zu entnehmen sind (V, 6.2).

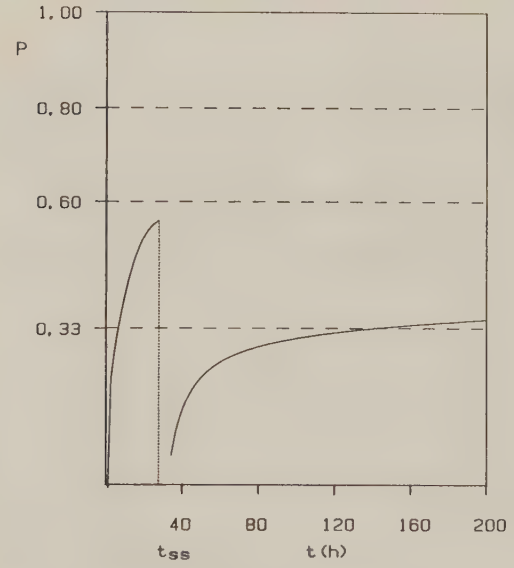


Abb.31: Entwicklung des Prüfquotienten P am Beispiel des Profiles 2 in Abb. 21 (0% F.S., d = 1600 µm) in Abhängigkeit von der Freisetzungsdauer

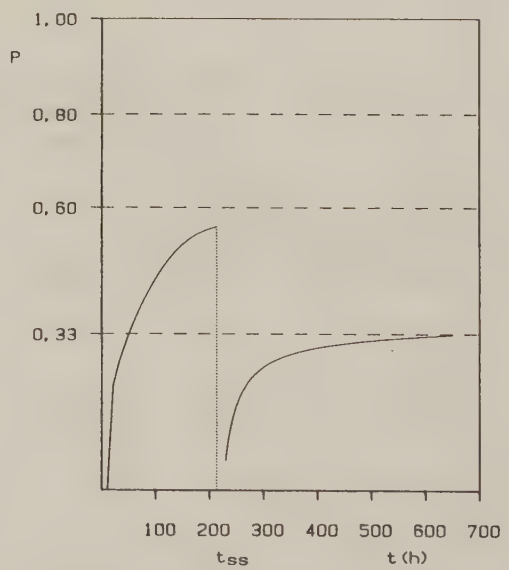


Abb.32: Entwicklung des Prüfquotienten P am Beispiel des Profiles 4 in Abb. 21 (0% F.S., d = 4400 µm) in Abhämgigkeit von der Freisetzungsdauer

P = 1,0 : Kinetik erster Ordnung
P = 0,8 : Quadratwurzelgesetz
P = 0,6 : Kubikwurzeigesetz
P = 0,33: Prozeß nullter Ordnung

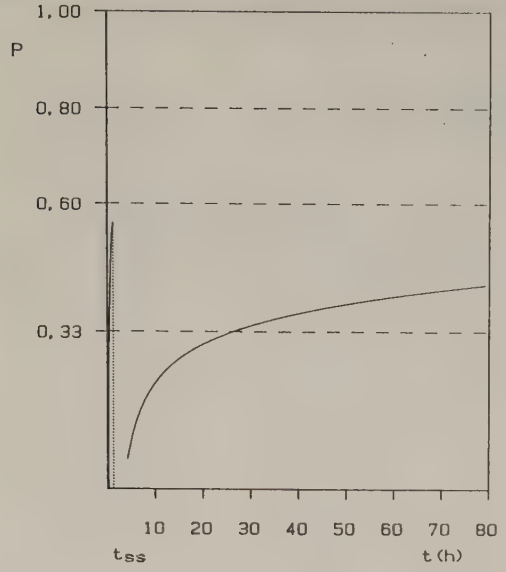


Abb.33: Entwicklung des Prüfquotienten P am Beispiel des Profiles 2 in Abb. 24 (23% F.S., d = 250 µm) in Abhängigkeit von der Freisetzungsdauer

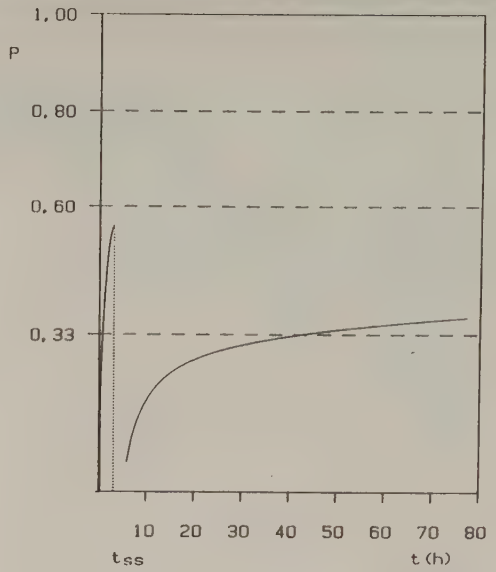


Abb.34: Entwicklung des Prüfquotienten P am Beispiel des Profiles 1 in Abb. 25 (45% F.S., d = 350 µm) in Abhängigkeit von der Freisetzungsdauer

P = 1,0 : Kinetik erster Ordnung
P = 0,8 : Quadratwurzelgesetz
P = 0,6 : Kubikwurzelgesetz
P = 0,33: Prozeß nullter Ordnung

Tab. 26: Gegenüberstellung der auf verschiedenen Methoden beruhenden Schätzwerte für die Dauer des stationären Zustandes t_d

Gehalt Füllstoff (%)	Dicke der Steuerzone (µm)	Dauer des st. Zustandes t_d (h) Mom.analyse	Simulierung
0	340	30	1,7
0	500	50,3	3,7
0	1600	154,7	36,6
0	2500	mind.197,0	86,3
0	4400	mind.437,5	279,0
11,5	260	22,2	1,8
11,5	290	23,3	2,0
11,5	400	63,0	3,3
11,5	680	65,6	9,1
23,2	250	21,4	2,7
23,2	750	43,5	14,3
23,2	1000	225,7	33,0
44,5	350	43,5	2,0
44,5	500	116,7	21,8
44,5	650	149,5	33,0

Nach der Momentanalyse ergeben sich optimistischere Schätzungen für die Dauer der konstanten Freisetzung. Diese Diskrepanz erklärt sich aus den strengeren Maßstäben bei der Festlegung von t_d bei der Simulierung.

Folgende Einschränkung muß jedoch für die Verwendung der größeren t_d Werte gemacht werden: Berechnet man nach Gl. 43 (140a) die den stationären Zustand charakterisierende Freisetzungskonstante k_o, so ergeben sich mit Ausnahme der k_o-Werte für Laminate, die im gesamten Beobachtungszeitraum den stationären Zustand aufrecht erhalten, zu kleine Konstanten. Als Bezugswert dient dabei die nach Gl. 16 (=Membranmodell) zu berechnende theoretische Freisetzungskonstante nullter Ordnung in Abhängigkeit von den jeweiligen D_B- und d- Werten.

$$k_o = Q_t/(2 \cdot M_1) \qquad \text{Gl. 43}$$

In Tab. 27 sind die nach Gl. 16 und Gl. 43 ermittelten k_o-Werte am Beispiel einiger Laminate zusammengefaßt.

Als Fazit ergibt sich somit, daß mit der Momentanalyse nur bedingt Laminatfreisetzungen charakterisiert werden können. Als gewichtigsten Grund gegen eine bevorzugte momentanalytische Betrachtungsweise sind die relativ hohen Abweichungen der geschätzten t_d- und k_o-Werte anzuführen. Prinzipiell bestätigt diese Methode jedoch die Modellauffasung mehrerer nacheinander zu beobachtender Phasen der Laminatprofile.

Tab. 27: k_o-Werte einiger Laminate, berechnet mit Hilfe der Momentanalyse und nach dem Membranmodell

Gehalt Füllstoff (%)	Dicke der Steuerzone d (µm)	k_o-Werte (mg/cm²pro h) Membranmodell	Momentanalyse	Fehler (%)
0	340	0,0646	0,0438	-32
0	500	0,0474	0,0349	-26
0	630	0,0376	0,0329	-13
0	1600	0,0148	0,0134	- 9
0	2500	0,0095	0,0099	+ 4
0	4400	0,0049	0,0047	+ 4
11,5	260	0,0712	0,0523	-26
11,5	290	0,0653	0,0494	-24
11,5	400	0,0438	0,0316	-27
11,5	680	0,0279	0,0238	-15
23,2	250	0,0295	0,0254	-14
23,2	750	0,0221	0,0196	-11
23,2	1000	0,0142	0,0122	-14
44,5	350	0,0295	0,0259	-12
44.5	500	0,0195	0,0169	-13
44,5	650	0,0159	0,0139	-13

3. Kurvenvergleichsverfahren ("Levy-plot")

Bei der erstmals von Levy (79) vorgeschlagenen Methode für den Vergleich der Kurvenverläufe der Freisetzungen zweier verschiedener Systeme (z. B. Matrix und Laminat) werden die Zeiten gegeneinander aufgetragen (="t-Parameter"), dei denen jeweils gleiche Mengen freigesetzt sind. Bei Identität ergibt sich eine Gerade durch den Ursprung mit der Steigung 1, wenn die Achsen gleich skaliert sind. Andere Geradensteigungen weisen auf einen Proportionalitätsfaktor der Freisetzungsgeschwindigkeiten hin (13, 79, 84). Ein Achsabschnitt wird als eine zeitliche Versetzung der beiden verglichenen Systeme interpretiert. Resultiert bei dieser Auftragung keine Gerade, so kann von unterschiedlichen Freisetzungskinetiken ausgegangen werden.

Indem Laminatprofile einerseits gegen den Freisetzungsverlauf der Reservoirmatrix und andererseits gegen einen Prozeß nullter Ordnung im Levy-Diagramm aufgetragen werden, kann geprüft werden, ob sich phasenweise Übereinstimmung mit der zugrunde liegenden Kinetik ergibt. Zweckmäßigerweise empfiehlt es sich dabei, den Vorgang der nullten Ordnung von D_B, c_s und d (entsprechend dem Membranmodell in Gl. 16) abhängig zu machen.

Abb. 35 zeigt den Vergleich füllstofffreier Laminate (t-Werte auf der y-Achse) mit der Reservoirmatrix (t-Werte auf der x-Achse). Die Gerade 1 gilt in dem gewählten Skalierungsmaßstab des Diagramms als die

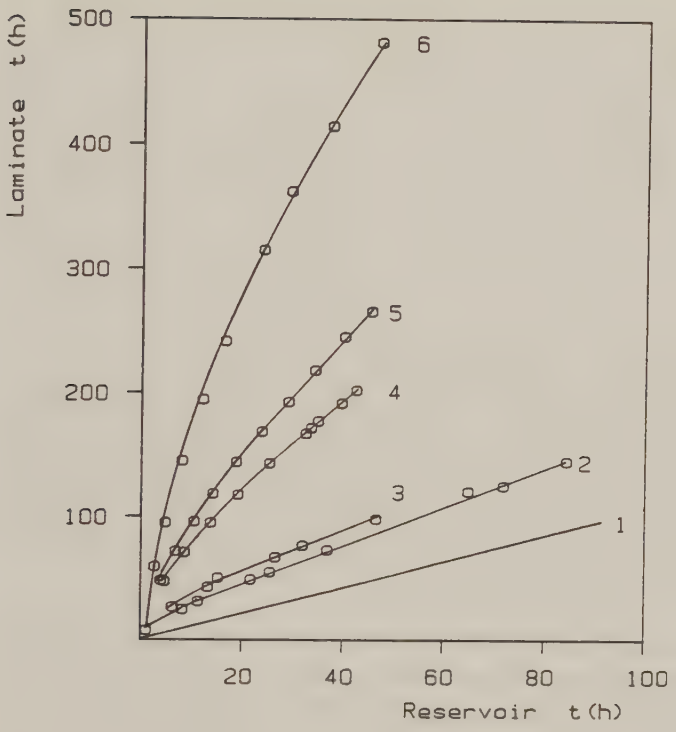


Abb.35: Vergleich der Zeiten für jeweils gleiche freigesetzte Mengen zwischen Reservoir (t-Werte der x-Achse) und Laminaten ohne Füllstoff in der Steuerzone (t-Werte der y-Achse)

1: Reservoiridentische Freisetzung

2-5: Laminatemit steigenden Dicken der Steuerzonen

2: d = 340 µm

3: d = 500 µm

4: d = 1600 µm

5: d = 2500 µm

6: d = 4400 µm

Kennlinie identischer Freisetzungskurven (Identitätsgerade). Bei den Verläufen 2-6 nimmt die Dicke der Steuerzone der Laminate immer mehr zu. Damit tritt im Anfangsteil eine immer stärkere Krümmung der Kurven auf. Bei Laminaten mit relativ dünnen Steuerzonen (Verläufe 2, 3, 4) kann für große t-Werte Matrixkontrolle festgestellt werden, wobei die resultierende Steigung von der Dicke der Diffusionsbarriere abhängt. Damit ergibt sich in Übereinstimmung mit den in Tab. 24 aufgeführten Geradensteigungen, daß die Steuerzone im matrixkontrollierten Teil der Laminatfreisetzung die Q-$\sqrt{t}$-Steigung mit beeinflußt. Je dikker also die Diffusionsbarriere, um so später geht das Laminat zur Matrixkontrolle über und um so kleiner sind dann die von $\sqrt{t}$ abhängigen Raten. Dagegen verhält sich das Laminat 6 (d=4400 µm) in keiner Phase wie eine Matrix.

Ergänzend hierzu sind in Abb. 36 einige weitere Laminate mit unterschiedlichem Gehalt an Füllstoff in den Vergleich miteinbezogen. Grundsätzlich ergeben sich die gleichen Befunde. Den durch Füllstoff verzögerten Eintritt der Matrixkontrolle bei diesen Laminaten kann man daran erkennen, daß bei etwa gleichen Dicken der Steuerzonen (Profil 3: 680 µm und 11,5% Füllstoff, Profil 4: 650 µm und 44,5% Füllstoff) bei 3 nach etwa 20 h, bei 4 jedoch erst nach knapp 40 h die matrixkontrollierte Phase erreicht wird. Die mit 1 bezeichnete Gerade stellt wieder den Fall der identischen Freisetzung dar.

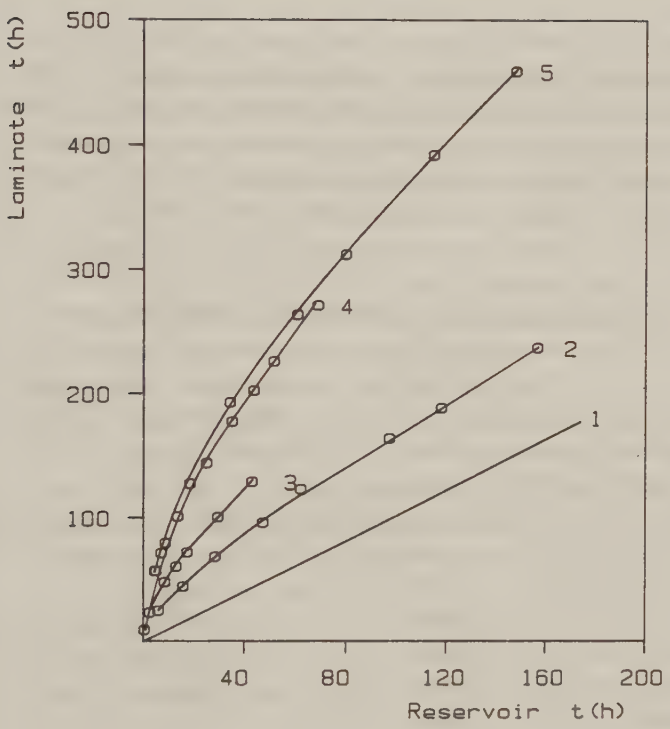


Abb.36: Vergleich der Zeiten für jeweils gleiche freigesetzte Mengen zwischen Reservoir (t-Werte der x-Achse) und Laminaten mit Füllstoff in der Steuerzone (t-Werte der y-Achse)

1: Reservoiridentische Freisetzung

2-5: Laminate mit verschiedenen dicken Steuerzonen und unterschiedlichem Füllstoffgehalt

2: d = 280 µm, 23,2% Füllstoff
3: d = 680 µm, 11,5% Füllstoff
4: d = 650 µm, 44,5% Füllstoff
5: d = 1000 µm,23,2% Füllstoff

Der Einfluß der Steuerzone auf die terminale Abhängigkeit von $\sqrt{t}$ kann durch lineare Regression der entsprechenden Punkte im Levy-Diagramm quantifiziert werden. Die Korrelation der so berechneten Steigungen m mit der Dicke der Diffusionsbarriere und dem Gehalt an Füllstoff kann aus Tab. 28 entnommen werden.

Tab. 28: Steigungen m der in den Abb. 34 und Abb. 35 auftretenden Geraden (m = 1 bedeutet Identität zwischen Matrix und Laminat)

Steuerzone		Steigung m
Gehalt Füllstoff (%)	Dicke (µm)	im Levy-Diagramm
0	340	1,54
0	500	1,52
0	1600	3,45
0	2500	4,47
23	280	1,20
45	650	2,77

Wählt man als Bezugskinetik die nach Gl. 16 durch die Größen D_B, c_s und d festgelegte nullte Ordnung, so stimmen Modell und Laminat zu Beginn des Vergleichs überein. Entsprechend der Theorie können in Abhängigkeit von der Art der Steuerzone unterschiedlich lange Zeiten der Deckungsgleichheit mit der theoretischen Geraden festgestellt werden.

In Abb. 37 und Abb. 38 werden Laminate mit dem entsprechenden Membranmodell verglichen. Wenn sich im Levy-Diagramm während eines Abschnittes die Punkte durch eine Gerade mit der Steigung 1 verbinden lassen, so befindet sich das entsprechende Laminat im stationären Zustand. In dieser Phase kann die Freisetzung durch Gl. 16 beschrieben werden.

Besonders deutlich wird die Kongruenz zwischen Modell und Laminat bei Verlauf 3 in Abb. 37. Nach Einstellung des stationären Zustandes bei t = 213 h ergibt sich eine Parallele mit der Steigung 1. Die Parallelverschiebung wird dadurch bedingt, daß die Steuerzone des Laminates mit Bupranolol gesättigt war, so daß durch den damit verbundenen Burst-Effekt das Membranmodell für gleiche freigesetzte Mengen längere Zeiten als das Laminat benötigt (= Parallelverschiebung nach rechts). Für den Lag-time-Fall (siehe B 2) einer Laminatfreisetzung ergäbe sich für die gewählten Achszuordnungen eine Parallelverschiebung nach links. Bei 1 und 2 in Abb. 37 wird infolge der dünneren Diffusionsbarrieren t_{ss} früher erreicht und der stationäre Zustand wesentlich früher aufgegeben.

Ebenso wie in Abb. 37 kann bei kleinem Diffusionswiderstand der Steuerschicht nahezu von Anfang an die Deckungsgleichheit zwischen Modell und Laminat bestätigt werden. Das Abschwenken aus der Gerade erfolgt um so früher, je kleiner d bzw. je geringer der Diffusionswiderstand ist.

Beispiel hierfür sind in Abb. 38 die Kurven 1 und 2:

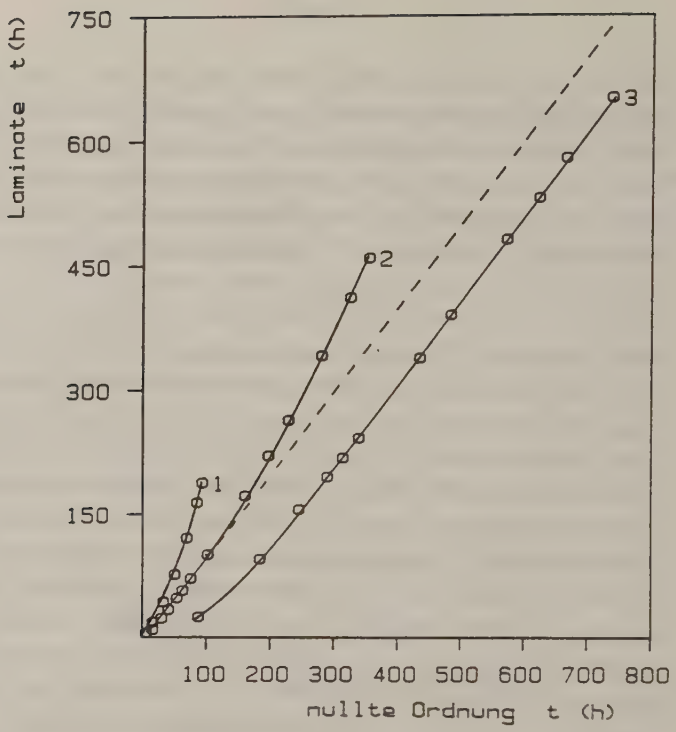


Abb.37: Vergleich der Zeiten für jeweils gleiche freigesetzte Mengen zwischen der jeweiligen berechneten nullten Ordnung (t-Werte der x-Achse) und Laminaten mit bzw. ohne Füllstoff in der Steuerzone (t-Werte der y-Achse)

gestrichelte Linie: Identitätsgerade
1-3 : Laminate mit verschieden dicken Steuerzonen

1: d = 500 µm, 0% Füllstoff
2: d = 1000 µm, 23,2% Füllstoff
3: d = 4400 µm, 0% Füllstoff

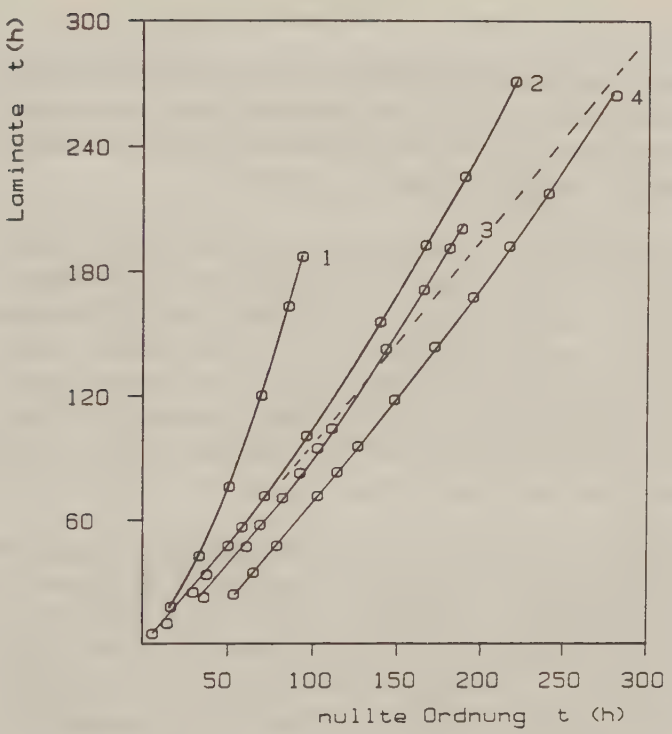


Abb.38: Vergleich der Zeiten für jeweils gleiche freigesetzte Mengen zwischen der jeweiligen berechneten nullten Ordnung (t-Werte der x-Achse) und Laminaten mit bzw. ohne Füllstoff in der Steuerzone (t-Werte der y-Achse), Fortsetzung der Beispiele in Abb. 37

gestrichelte Linie: Identitätsgerade
1-4 : Laminate mit verschieden dicken Steuerzonen

1: d = 500 µm, 0% Füllstoff
2: d = 650 µm, 44,5% Füllstoff
3: d = 1600 µm, 0% Füllstoff
4: d = 2500 µm, 0% Füllstoff

Obwohl die d-Werte sich nur um 150 µm unterscheiden bleibt wegen des sehr viel höheren Widerstandes bei 2 (Steuerschicht mit 45% Füllstoff) der stationäre Zustand wesentlich länger erhalten.

Die Aussagen mit Hilfe der drei vorgestellten Methoden bezüglich der Charakterisierung der Freisetzungsverläufe aus Laminaten sind verschieden zu bewerten. So kann durch Auftragung der freigesetzten Mengen nach $\sqrt{t}$ nur eine ungefähre Information darüber erhalten werden, wann das Laminat matrixkontrolliert freisetzt. Die Werte t_{ss} und t_d können aus dieser Auftragung nicht erhalten werden.

Die Momentanalyse erlaubt differenziertere Vergleiche der zu prüfenden Kinetik mit bekannten Zeitgesetzen. Daneben kann bei bekanntem t_{ss} der t_d-Wert ermittelt werden. Im Vergleich zu den nach anderen Verfahren ermittelten t_d-Werten aus Simulierung, Kurvenvergleichsverfahren) neigt die Momentanalyse eher zu Überschätzungen.

Das Kurvenvergleichsverfahren nach Levy verbindet einfache Handhabung mit einer Vielseitigkeit von Vergleichsmöglichkeiten. So kann man durch beliebige Bezugskinetiken auf phasenweise Übereinstimmung mit einer vorliegenden unbekannten Kinetik prüfen. Im Fall der Prüfung auf die Dauer der nullten Ordnung t_d erhält man auch über den Levy-Plot höhere Werte als wenn man t_d aus der Simulierung bestimmt. Daher gehen sicherlich subjektive Momente in die Entscheidung ein, mit welchem Modell gearbeitet werden soll.

VII. Modelltestung mit dem Träger Silicon

1. Anforderungen, Eigenschaften

Die bisherigen an halbfesten Trägermaterialien wie Vaselin oder Polyethylen-Paraffin-Gelen gewonnenen Versuchsergebnisse können als Bestätigung der für das Laminatmodell gesetzten Zielvorstellungen gewertet werden. Praxisorientierter im Hinblick auf die Realisierung eines transdermalen Abgabesystems ist die Übertragung der insbesondere an dem Polyethylen-Paraffin-Gel gemachten Erfahrung auf ein polymeres Trägermaterial.

Bei der Auswahl eines geeigneten Polymeren müssen Probleme der Verträglichkeit mit technologischen Anforderungen koordiniert werden. Neben der physiologischen Indifferenz des Polymerisats muß auch die Unbedenklichkeit der Monomeren gewährleistet sein, die in den Körper abgegeben werden können. Daher zählt die Widerstandsfähigkeit gegen Licht- und Temperatureinflüsse sowie die physikalisch-chemische Stabilität gegen Oxidationsprozesse oder Alterungserscheinungen der Polymerstruktur zu den wünschenswerten Eigenschaften des Trägers der Wahl.

Beispiele für im oder am Menschen zur Anwendung gelangende Polymerisate sind Ethylen-Vinylacetat Copolymere (Ocusert^{R}, Biograviplan^{R}), Polypropylen (Scopoderm^{R}) bzw. Silicone (Nitradisk^{R}). Innerhalb der Gruppe der Silicone hebt sich in der Literatur vor allem das Produkt Silastic^{R} 382 mit der Spezifi-

kation "Medical Degree Elastomer" (kurz: Silastic^{R}) durch eine Vielzahl von Untersuchungen hervor (38, 43, 44, 45, 47, 71, 97, 103, 114, 119, 120, 121). Dieses Material entspricht den oben genannten Anforderungen soweit, daß es auch bei Implantaten eingesetzt werden kann.

Die physiologische Indifferenz der Silicone reicht so weit, daß beispielsweise Polydimethylsiloxanöle auf dem Gebiet der Hautpflegemittel zu Konkurrenten der Paraffine geworden sind (104). Im Gegensatz zu Vaselin tritt bei diesen Ölen kein Akanthoseeffekt auf. Auch bei subkutaner, intrakutaner, intramuskulärer, intraperitonealer und sogar intravenöser Applikation konnten keine gesundheitsgefährdenden Wirkungen der polymeren Silicone festgestellt werden (107). Davon zu trennen sind die toxischen Effekte des Monomeren, allen voran die gewebezerstörende, ätzende Wirkung der Chlorsilane, deren perorale Aufnahme tödlich enden kann. Daneben sind Monomere bekannt, die eine hohe Toxizität nach transdermaler Resorption entfalten(107). Als Schlußfolgerung für die Suche nach einem geeigneten Silicon muß daher ein besonderes Augenmerk auf die chemische Stabilität des Polymeren gerichtet werden.

Besonderes Gewicht haben mit Rücksicht auf die Steuerungsmöglichkeit der Arzneistofffreisetzung die Diffusionskoeffizienten der Wirkstoffe im Polymeren: Nur wenn von einem relativ hohen effektiven Diffusionskoeffizienten (in der Größenordnung von 10^{-7} cm^2/s) ausgegangen werden kann, läßt sich durch geeignete

Maßnahmen die Arzneistoffversorgung innerhalb weiter Grenzen variieren. Setzt man hingegen Träger ein deren D_M-Werte im Bereich 10^{-9} bis 10^{-12} cm^2/s liegen, so kann ein Substanzbedarf von 20 bis 25 mg/ 24h (Beisiel : Nitroglycerin) nur dann gedeckt werden, wenn eine unrealistisch hohe Pflasterfläche zur Anwendung gelangt.

Eine einfache Überschlagsrechnung steckt den Bereich für den Diffusionskoeffizienten bei vorgegebenen Rahmenbedingungen ab: Wählt man als höchsten Eckwert der zu realisierenden Rate 30 mg/24 h und soll die Fläche des Abgabesystems 20 cm^2 nicht übersteigen, ergeben sich nach Gl. 16 die in Tab. 29 zusammengestellten Kombinationsmöglichkeiten für D_B, c_s und d. Durch diese drei Parameter wird der membrankontrollierte Diffusionsstrom aus Laminaten im stationären Zustand bestimmt.

Bereits für einen Wert von D_B im Bereich von 10^{-9} cm^2/s muß für die angestrebte Rate entweder eine relativ dünne, steuernde Polymerschicht realisiert werden können, oder es muß ein Kunststoff mit sehr hohem Lösevermögen für den Arzneistoff zur Verfügung stehen. Bei noch kleineren Diffusionskoeffizienten werden die Grenzen entsprechend deutlicher (vergl. Tab. 29)

Tab. 29: Größenbereich für D, c_s und d bei einer angestrebten Rate von 30 mg/24 h bei 20 cm^2 Fläche (= 0,0625 mg/h pro cm^2)

D (cm^2/s)	c_s (mg/cm^3)	d (µm)
10^{-7}	0,1	6
10^{-7}	1,0	58
10^{-7}	10,0	580
10^{-8}	1,0	6
10^{-8}	10,0	58
10^{-8}	100,0	580
10^{-9}	10,0	6
10^{-9}	100,0	58
10^{-12}	1000,0	0,6
10^{-12}	10000,0	6

2. Literaturangaben für D_{eff}-Werte in einigen Polymeren

Als Vergleich zu den oben genannten theoretischen Überlegungen dient die folgende kurze Zusammenstellung der experimentell bestimmten Diffusionskoeffizienten verschiedener Arzneistoffe in verschiedenen Polymeren.

Olanoff et al. (108) untersuchten die Freisetzung von Tetracyclin aus einem 3-Schichten-Laminat auf Basis eines Copolymeren aus 2-Hydroxyethyl-Methacrylat und Methyl-Methacrylat. Sie erhielten durch Variation der Zusammensetzung der Komponentenmischung D_{eff}-Werte zwischen $8 \cdot 10^{-9}$ und $4{,}3 \cdot 10^{-8}$ cm^2/s.

Für Salicylsäure in Polyamid werden D_{eff}-Werte von $9{,}6 \cdot 10^{-10}$ (74) bzw. $1{,}32 \cdot 10^{-9}$ cm^2/s (72) angegeben. In Polyvinylacetat bzw. Polymethacrylat liegen die Werte konzentrationsabhängig um 1-2 Zehnerpotenzen tiefer. Die Auflockerung der Polymerstruktur durch Weichmacher wie Dibutylphthalat erhöht den Diffusionskoeffizienten in Bereiche von 10^{-8} cm^2/s (72). Ähnliche Bereiche von 10^{-10} bis 10^{-12} gelten für die D-Werte von Nitroglycerin in Polyamid, Polyvinylacetat oder Polymethacrylat (74).

In einem Ethylen-Vinylacetat Copolymeren wurde der effektive Diffusionskoeffizient von Bupranolol zu $3{,}5 \cdot 10^{-9}$ cm^2/s (37^oC) bestimmt (80, 93a). Der gleiche Autor stellt durch Vergleich der D_{eff}-Werte mehrerer Arzneistoffe in unterschiedlichen Polymeren fest, daß

das Silicon Silastic^{R} mit Abstand den höchsten Diffusionskoeffizienten besitzt (z. B. D_{eff} für Salicylamid in Silastic^{R}: $1{,}56 \cdot 10^{-7}$ cm^2/s).

In Tab. 30 werden die D_{eff}-Werte einzelner Arzneistoffe in Silastic^{R} zusammengefaßt. Die hohe Segmentbeweglichkeit des Polymeren schlägt sich in den im Vergleich zu anderen Kunststoffen wesentlich höheren Diffusionskoeffizienten nieder.

Da die aufgeführten Arzneistoffe hinsichtlich ihrer Molekülgröße vergleichbar mit Bupranolol sind, kann von einem ähnlich hohen Diffusionskoeffizienten ausgegangen werden. Somit erscheint die Realisierung auch relativ hoher konstanter Freisetzungsraten auf Basis des Laminatprinzips bei der Kombination Bupranolol-Silicon aussichtsreich.

Laut Herstellerangaben enthält Silastic^{R} 382 "Medical Degree Elastomer" 23% Siliciumdioxid als konsistenzverbessernden Füllstoff. Daher muß bei Diffusionsprozessen bzw. bei der Bestimmung des Verteilungskoeffizienten mit Sorptionsphänomenen gerechnet werden, wodurch die Bestimmung der D_{eff}- und der V_K-Werte erheblich beinflußt werden kann (80, 93a). Zu Vergleichszwecken wird ein zuschlagfreies Silikon, Silgel 601^{R}, in die folgenden Untersuchungen miteinbezogen.

Tab. 30: D_{eff}-Werte einiger Arzneistoffe in Silastic^R (37°C)

Arzneistoff	D_{eff} 10^7 (cm^2/s)	Lit.
Chlormadinonacetat	3,00	(47)
Ethyl-p-Aminobenzoat	8,23	(38)
p-Aminoacetophenon	3,19	(38)
Progesteron	4,50	(116)
Medroxyprogesteronacetat	2,00 - 2,60	(117)
17-α-hydroxyprogesteron	3,88	(116)
Phenylbutazon	1,30	(93)
Salicylamid	1,56	(80)
p-Aminopropiophenon	3,93	(43-45)

Die in Tab. 30 angegebenen Diffusionskoeffizienten wurden teils durch Permeationsmessungen des entsprechenden Arzneistoffes durch Silastic^R-Membranen (Ethyl-p-Aminobenzoat, p-Aminoacetophenon, Phenylbutazon, Salicylamid, p-Aminopropriophenon), teils durch Freisetzung aus Silastic^R-Matrices bestimmt.

3. Auswahl geeigneter Silicone

Einer der wesentlichsten Gesichtspunkte für die Auswahl eines geeigneten Silicones zu Herstellung eines arzneistoffhaltigen Laminats ist die Technik der Vernetzung der Ausgangskomponenten. Von den verschiedenen Typen (kondensationsvernetzende, additionsvernetzende, peroxidisch bei erhöhten Temperaturen und durch energiereiche Strahlung vernetzende Silicone) kommen aus mehreren Gründen bevorzugt additionsvernetzende Polymere in Betracht: Nur sie sind in der Empfehlung XV, 99. Mitteilung des Deutschen Lebensmittelgesetzes, "in gesundheitlicher Beurteilung" (107) ausdrücklich zugelassen. Dies ist zum Teil wohl darin begründet, daß beispielsweise bei kondensationsvernetzenden Siliconen diverse Alkohole als Spaltprodukte entstehen, was einerseits medizinische Risiken birgt und andererseits die Analytik bei Freisetzungsuntersuchungen stören kann. Außerdem weisen die additionsvernetzenden Polymerisate niedrigere Schrumpfungswerte als die kondensationsvernetzenden Typen auf, woraus eine präzise g/V-Gehaltsangabe resultiert (107).

Peroxidisch zu vulkanisierende Silicone sind wegen der bei der Polymerisation einzuhaltenden hohen Temperaturen von etwa 160 ^{o}C schon aus Stabilitätsgründen des Arzneistoffs weniger geeignet. Dazu erwachsen physikalisch-chemische Schwierigkeiten, da nach Abkühlung des Polymerisates eine übersättigte Lösung des Arzneistoffs vorliegt, deren Freisetzungs- und Rekristallisierverhalten Stabilitätsfragen aufwirft.

Schließlich bedeutet die Technik der Polymerisation durch energiereiche Strahlung einen überproportionalen Kostenaufwand, da statt der tröpfchenweisen Zugabe des Katalysators bei den anderen Vulkanisiertechniken eine teurere Strahlenquelle installiert werden muß.

Letzten Endes erscheinen daher additionsvernetzende RTV-(=Raum-Temperatur-Vernetzung) Silicone wie Silgel 601^{R} bzw. Silastic^{R} 382 "Medical Degree Elastomer" als geeignete Trägermaterialien für eine Testung des Laminatmodells.

4. Untersuchungsergebnisse am Elastomeren Silgel 601^{R}

Bei Silgel 601^{R} - kurz Silgel^{R} - wird die Komponente A (=Silicon) durch Zugabe einer Komponente B (=Katalysator) zu dem Endprodukt vulkanisiert. Dabei addiert sich eine Vinylgruppe am Kettenende bei Anwesenheit einer platinorganischen Verbindung an eine benachbarte Siloxankette. Aus patentrechtlichen Gründen muß die Art der Seitenketten R und des Platinkatalysators unbekannt bleiben.
Die Vulkanisationsgeschwindigkeit kann durch die Temperatur gesteuert werden. Hierbei gibt der Hersteller in Form von "Topfzeiten" Hinweise auf die Verarbeitungsdauern der katalysierten Masse: Beispielsweise wächst bei Silgel^{R} die Viskosität von etwa 2000-4000 mPas nach Katalysatorzugabe bei 23^{o}C innerhalb von 90-100 Minuten auf einen Wert von 20 000 mPas.

Bezüglich der homogenen Verteilung suspendierter Arzneistoff- bzw. Füllstoffpartikel in dem vernetzten Polymerisat muß ein Kompromiß angestrebt werden: Zum einen muß genügend Zeit verbleiben, nach dem homogenen Dispergieren der entsprechenden Substanzen die eingearbeitete Luft zu entfernen, zum anderen muß die Polymerisation rasch genug verlaufen, um besonders im Fall von Füllstoffen mit hohen Dichten Sedimentationserscheinungen vorzubeugen.

4.1 Voruntersuchungen

Bei der Herstellung füllstoffhaltiger Steuerzonen muß insbesondere bei Einsatz von Glaskugeln mit 100-110 µm Durchmesser mit Sedimentation gerechnet werden. Im Gegensatz dazu bleibt bei Verwendung der Glaskugelfraktion mit d_{max} = 20 µm Durchmesser die homogene Verteilung der Partikel erhalten, wie mikroskopische Untersuchungen ergeben. Auch suspendiertes Bupranolol neigt während des Polymerisationsprozesses kaum zum Sedimentieren.

Dem Absinken der Glaskugeln 100-110 µm kannjedoch erfolgreich begegnet werden, wenn die Vulkanisation unter ständiger Bewegung des verschlossenen Reaktions- bzw. Freisetzungsgefäßes (vergl. Exp. Teil, Abb. 54) durchgeführt wird. Man erhält so auch bei hoher Dichte der suspendierten Phase homogen verteilte Partikel.

Quellungserscheinungen des Silicons besonders durch Aufnahme der hydrophilen Akzeptorphase sind von be-

sonderer Bedeutung im Hinblick auf Veränderungen der Polymerstruktur. Wie am Beispiel des Polyamids gezeigt wurde, führt die Aufnahme von 15% Wasser zu einem 2,4-fachen Anstieg des Diffusionskoeffizienten infolge der Strukturaufweitung im Polymeren. Durch den vom Quellungsprozeß abhängigen D_{eff}-Wert wird die theoretische Erfassung der Diffusionsprozesse erschwert (74).
In Tab. 31 sind die Gewichtszunahmen von Silgel^{R}-Polymerisat nach Einlegen in verschiedene Flüssigkeiten zusammengestellt. Demnach kann davon ausgegangen werden, daß die Freisetzung nicht durch Quellung des Trägers beeinflußt wird.

Gewichtsverluste beim Erwärmen der katalysierten Komponentenmasse sind vernachlässigbar gering: Selbst bei Temperaturen von 160-180 ^{o}C über 1-2 Stunden treten nur 0,7 $\pm$ 0,05% Defizit bezüglich der Ausgangsmischung auf.

Getrennt hergestellte Siliconpolymerisate lassen sich durch Bestreichen mit kleinen Mengen der Komponentenmischung miteinander "verkleben". Daher können Reservoir und Steuerzone im Bedarfsfall auch bei unterschiedlichen Bedingungen hergestellt und erst hinterher zu einem Laminat vereinigt werden. Eine weitere Herstellungsmethode für Siliconlaminate besteht darin, auf das vollständig vulkanisierte Reservoir die noch fließfähige Komponentenmischung der Steuerzone aufzugießen. Man kann so durch Auftragen definierter Mengen die Dicke der Diffusionsbarriere beim Herstellungsvorgang steuern.

Tab. 31: Gewichtszunahme von Silgel^{R}-Polymerisaten nach Einlegen in verschiedene Flüssigkeiten, 32 °C

Flüssigkeit	Einlegedauer (Tage)	Gewichtszunahme (%)
Propylenglykol	7	0
Propylenglykol/ Wasser (1+9)	14	0,02
0,1-N-HCl	7	0
Paraffin	4	12,5

Die durch das Homogenisieren von Bupranolol, des Füllstoffs oder des Katalysators eingearbeitete Luft kann durch ein Wasserstrahlvakuum entfernt werden. Dabei empfiehlt der Hersteller, den Unterdruck nicht länger als 15 Minuten aufrecht zu erhalten, weil sonst Katalysatorverluste auftreten.
Für die Herstellung von Lösungs- bzw. Suspensionsmatrices bzw. von Laminaten werden folgende Verfahrensweisen festgelegt:

Lösungsmatrix:
Durch Lösen der entsprechenden Menge Bupranolols in der Komponente A wird nach Zugabe der Komponente B die Polymerisation der Lösungsmatrix eingeleitet.

Suspensionsmatrix:
Man erhält sie durch intensives Dispergieren des Arzneistoffs in der Komponente A mit möglichst rasch folgendem Vulkanisieren.

Laminate:
Für die Herstellung von Laminaten bewährt sich die bereits bei Polyethylen-Paraffin-Laminaten eingesetzte Freisetzungsform mit versenkbarem Boden. Auf das zuerst vorbereitete Reservoir wird nach Absenken des Schalenbodens die gewünschte Steuerzonenmasse aufgebracht. Gegebenenfalls wird die Steuerzone bei permanenter Umdrehung getrennt hergestellt und anschliessend auf das Reservoir in die Freisetzungsform aufgebracht.

4.2 Bestimmung des Verteilungskoeffizienten

Die Bestimmung des Verteilungskoeffizienten zwischen Silgel^{R} und 0,1-N-NaOH erfolgt bei mehreren Konzentrationen, um eventuell auftretende Assoziatbildung (80) von Bupranolol aufzufinden.

Abb. 39 veranschaulicht die Ergebnisse: Demnach scheint bei Vergleich der Säulen 2, 4, 5 und 6 der Verteilungskoeffizient unabhängig von c_o zu sein. Diese Vermutung kann durch die Varianzanalyse der entsprechenden V_K-Werte erhärtet werden. Der gemeinsame Mittelwert beträgt bei 32^{o}C 138 (95%-Vertrauensbereich: 134 bis 142). Die durch die Säulen 1 und 3 repräsentierten V_K-Werte beruhen auf auf spektral-

photometrischen Gehaltsbestimmungen in 5cm-Küvetten. Wie schon bei der V_K-Bestimmung mit Polyethylen-Paraffin-Gelen erhält man bei Verwendung der größeren Küvetten höhere Verteilungskoeffizienten mit größeren Streubereichen. Für die Berechnung des Mittelwertes und des Vertrauensbereiches werden die so bestimmten V_K-Werte nicht berücksichtigt. Tab. 32 gibt einen Überblick über die bei verschiedenen Konzentrationen ermittelten V_K-Werte. Die Löslichkeit für Bupranolol in Silgel^R beträgt daher unter Zugrundelegung des mittleren V_K-Wertes 11 mg/cm^3(95%-Vertrauensbereich: 10,6 bis 11,3 mg/cm^3) bei 32°C.

Tab. 32: Mittlere Verteilungskoeffizienten für Bupranolol zwischen dem Silicon Silgel^R 601 und 0,1-N-NaOH bei 32°C,
Anzahl n pro Mittelwert: 5

Konzentration in der Donatorlösung 10^4 (mol/l)	Verteilungskoeffizient (95%-V.B.)	Dicke der verwendeten Küvette (cm)
0,18	174 (147-202)	5
0,33	201 (173-229)	5
0,26	136 (123-150)	1
1,48	139 (128-149)	1
1,80	143 (130-156)	1
2,58	134 (125-143)	1

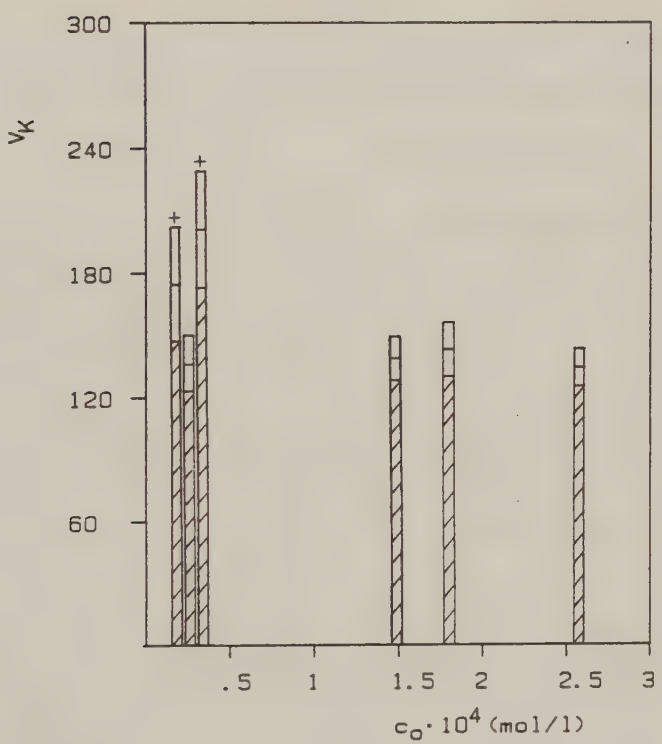


Abb.39: Verteilungskoeffizienten V_K für Bupranolol zwischen Silgel 601^R und 0,1-N-NaOH (32 °C) in Abhängigkeit von der Donatorkonzentration, Basallöslichkeit c_{so} : 2,84 · 10^{-4} mol/l

nicht schraffierter Bereich:
95%-Vertrauensbereich der V_K-Mittelwerte,
n jeweils = 5

4.3 Bestimmung des Diffusionskoeffizienten

4.3.1 Lösungsmatrices

Löst man Bupranolol in der Komponente A (= unvernetztes Silicon) und versucht, durch Zugabe der entsprechenden Menge Katalysator die Lösungsmatrix herzustellen, so verzögert sich die vollständige Vulkanisation des Ansatzes im Vergleich zu arzneistofffreien Komponentengemischen beträchtlich. Ohne Bupranolol ist die Polymerisation bei 32°C nach etwa einer Stunde abgeschlossen, während in Anwesenheit des Arzneistoffes der Ansatz auch nach einer Woche noch von klebriger Beschaffenheit ist.

Wenn die Vermutung einer nicht abgeschlossenen Vernetzung des Silicones zutrifft, dann sollte sich in diesem Fall ein höherer Diffusionskoeffizient bestimmen lassen als bei vollständiger Polymerisation. Alternativ wird daher ein arzneistofffreies Polymerisat hergestellt, das anschließend in eine alkalische Bupranolol-Donatorlösung bis zum Konzentrationsausgleich eingelegt wird.

In Abb. 40 sind Freisetzungen aus Silgel^{R}-Lösungsmatrices für zwei verschiedene Konzentrationen dargestellt. Zusätzlich zur einwöchigen Polymerisationszeit werden bei den schwächer konzentrierten Matrices zwei weitere Wochen länger bis zur Freisetzung gewartet, um auf fortschreitenden Vulkanisationsprozeß zu prüfen.

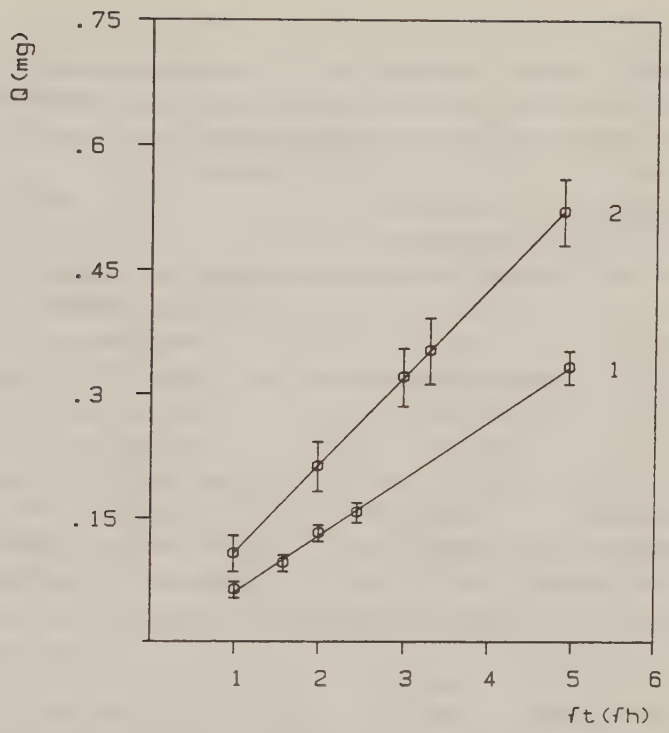


Abb. 40: Freisetzung aus Silgel 601^{R}-Lösungsmatrices bei zwei verschiedenen Konzentrationen und zwei unterschiedlich langen Lagerungsdauern

1 : c_o = 3,40 mg/cm^3, Lagerung 3 Wochen
2 : c_o = 4,62 mg/cm^3, Lagerung 1 Woche
F = 1 cm^2

Die Ergebnisse sind in Tab. 33 festgehalten, wobei auch die auf der alternativen Herstellungsmethode beruhenden Diffusionskoeffizienten mit aufgeführt sind.

Tab. 33: Diffusionskoeffizientenin Silgel601^{R}-Lösungsmatrices bei 32 °C

Herstellungsmethode A: Polymerisieren der arzneistoffhaltigen Komponente A

Herstellungsmethode B: "Beladen" des Polymerisates durch Donatorlösung

Methode A, B	c_o (mg/cm^3)	Lagerungsdauer	mittlere D_M-Werte (95%-V.B.) 10^7 cm^2/s	Versuchsanzahl
A	3,40	3 Wochen	0,86 (0,73-0,98)	5
A	4,62	1 Woche	1,15 (0,91-1,39)	5
B	2,83	-	0,50 -	1
B	2,90	-	0,52 -	1
B	3,38	-	0,39 -	1
B	3,77	-	0,55 -	1
B	3,90	-	0,43 -	1
A	4,62 +59% F.S.	2 Tage	1,24 -	1
A	4,62 +59% F.S.	2 Monate	1,03 (0,83-1,22)	4

In den Vergleich der D_M-Werte miteinbezogen sind füllstoffhaltige Silicon-Lösungsmatrices. Um einen möglichst großen Unterschied zu den füllstofffreien Matrices herauszuarbeiten sind 59% Glaskugeln mit d_{max} = 20 µm eingearbeitet.

Eine erste Schlußfolgerung ergibt sich in Bezug auf die Lagerdauer zwischen Polymerisations- und Freisetzungsbeginn arzneistoffhaltiger Vulkanisate: Der nach 3 Wochen Lagerung ermittelte Diffusionskoeffizient ist signifikant kleiner als der entsprechende Wert nach 1 Woche (t-Test, P=0,05). Dieses Ergebnis kann durch die höhere Vernetzungsdichte des länger gelagerten Polymerisates interpretiert werden.

Mit der Methode B hergestellte Lösungsmatrices besitzen um 50% niedrigere D_M-Werte. Dies läßt auf Verzögerung der Polymerisation durch Bupranolol im Fall A schließen.

Hohe Füllstoffzuschläge in einer nach A hergestellten Lösungsmatrix beinflussen den D_M-Wert auch nicht nach einer 2-monatigen Lagerung (kein signifikanter Unterschied der mittleren D_M-Werte, t-Test, P=0,05). Eventuell wird der Einfluß des Füllstoffes (Diffusionsverzögerung) durch gleichzeitige Sorption bzw. Inaktivierung des Katalysators (Polymerisationshemmung und damit Diffusionsbeschleunigung) ausgeglichen. Voruntersuchungen zeigen dagegen, daß die Polymerisation in Gegenwart des Füllstoffes aber Abwesenheit von Bupranolol normal abläuft.

4.3.2 Suspensionsmatrices

Die bei den Lösungsmatrices gefundenen Ergebnisse sind Ausgangspunkt einer umfangreicheren Freisetzungsserie bei Silgel^{R}-Suspensionsmatrices. Insbesondere soll geklärt werden, ob sich suspendiertes Bupranolol ähnlich verzögernd auf die Polymerisation des Silicones auswirkt, und ob der Diffusionskoeffizient mit zunehmender Lagerdauer sich einem Wert nähert, wie er für die nach Methode B hergestellten Lösungsmatrices gefunden wurde.

Im Hinblick auf die angestrebte konstante Freisetzung aus Laminaten ist ein zeitkonstanter Diffusionskoeffizient Voraussetzung.

Untersucht werden 6 verschieden hoch konzentrierte Suspensionsmatrices (c_o = 9,3%, 12,2%, 15,2%, 24,3%, 35,4% und 37,5%) nach unterschiedlich langen Lagerungszeiten. Dabei wird mindestens 14 Tage nach Zugabe des Katalysators mit der Freisetzung gewartet, damit sich im gesamten Polymeren die Sättigungslöslichkeit einstellen kann.

In Tab. 34 sind die Diffusionskoeffizienten in Silgel^{R}-Suspensionsmatrices in Abhängigkeit von Anfangskonzentration und Lagerdauer aufgelistet, Abb. 41 zeigt die entsprechenden Freisetzungsverläufe. Mit Ausnahme der 1.Gruppe zeichnet sich einerseits Übereinstimmung der D_M-Werte untereinander und andererseits Ähnlichkeit mit den Diffusionskoeffizienten der nach Methode B hergestellten Lösungsmatrices ab.

Tab. 34: Diffusionskoeffizienten für Bupranolol in Silgel^R 601-Suspensionsmatrices bei 32°C, c_s = 10,96 mg/cm^3, Anzahl n pro Mittelwert: 5

Anfangskonzentration c_o (mg/cm^3)	Lagerdauer (Monate)	Diffusionskoeffizient (95%-V.B.) 10^8 (cm^2/s)
93,30	3	2,85 (2,52 - 3,17)
122,57	1	4,80 (4,07 - 5,52)
152,10	6	5,16 (4,12 - 6,19)
242,61	3	5,37 (4,75 - 6,14)
354,07	2	5,45 (4,75 - 6,14)
374,50	2	4,60 (4,14 - 5,07)

Die entsprechende Varianzanalyse der in Tab. 34 zusammengefaßten D_M-Werte ergibt, daß die Mittelwerte nicht zur gleichen Grundgesamtheit gehören (P=0,05) (vergl. statistischer Anhang, Tab. 80 bis Tab. 82). Diese Inhomogenität ist offensichtlich auf die kleinen D_M-Werte der ersten Gruppe zurückzuführen. Aus unbekannten Gründen resultiert bei den 9,3%-igen Suspensionsmatrices nach 3 Monaten Lagerung ein signifikant kleinerer Diffusionskoeffizient als bei den höher konzentrierten und teiweise länger gelagerten Vergleichsgruppen. Hinsichtlich zunehmender Lagerdauer ist kein Trend zu abnehmenden Diffusionskoeffizienten festzustellen, so daß man davon ausgehen kann,

daß nach etwa 1 Monat Wartezeit der Polymerisationsvorgang bei den Suspensionsmatrices abgeschlossen ist.

Diese Annahme läßt sich bestätigen, wenn man die D_M-Werte der nach Methode B hergestellten Lösungsmatrices zusammen mit den Diffusionskoeffizienten der Suspensionsmatrices (mit Ausnahme der Gruppe mit c_o=93,3 mg/cm^3) varianzanalytisch untersucht: Die zugehörigen Mittelwerte für D_M stammen aus einer gemeinsamen Grundgesamtheit (P=0,05). Daher stützt sich die Berechnung des mittleren Diffusionskoeffizienten und des Vertrauensbereiches auf die in den genannten Gruppen berechneten Einzelwerte. Der D_M-Wert für Bupranolol in Silgel^R beträgt demnach 5,02 · 10^{-8} cm^2/s (95%-Vertrauensbereich: 4,79-5,25 · 10^{-8} cm^2/s). Eine Parallele zu den relativ hohen D_M-Werten der kurz gelagerten Lösungsmatrices deutet sich bei nur 14-tägiger Lagerung von Suspensionsmatrices an: In diesem Fall resultieren unabhängig von der Anfangskonzentration Diffusionskoeffizienten im Bereich von 1,01 bis 1,23 · 10^{-7} cm^2/s (n = 3).

Zu den bei Lösungs- und Suspensionsmatrices auftretenden Verzögerungen der Vulkanisationszeit in Anwesenheit von Bupranolol erklärt der Hersteller, daß in Anwesenheit von Aminen die bei additionsvernetzenden Siliconen eingesetzten Platinkatalysatoren inhibiert werden. Dadurch ergäben sich wesentlich längere Vulkanisationsdauern, die nur bedingt durch vermehrte Zugabe an Katalysator zu vermeiden seien. Auch sei vollständige Inhibierung des Katalysators möglich.

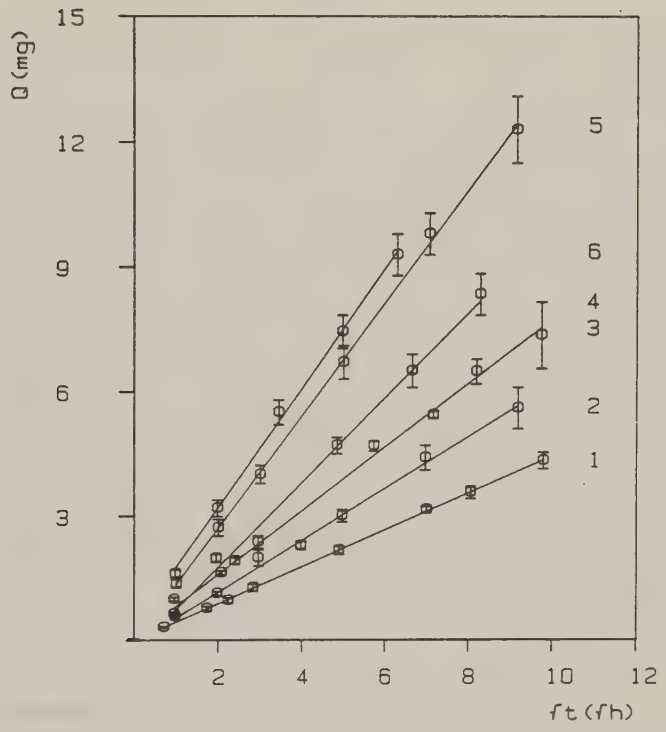


Abb. 41: Einfluß der Konzentration auf die Freisetzung aus unterschiedlich hoch dosierten Silgel 601^{R}-Suspensionsmatrices (n=5) bei unterschiedlicher Lagerung

1 : c_o = 93,3 mg/cm^3, Lagerung 3 Monate
2 : c_o = 122,6 mg/cm^3, Lagerung 1 Monat
3 : c_o = 152,1 mg/cm^3, Lagerung 6 Monate
4 : c_o = 242,6 mg/cm^3, Lagerung 3 Monate
5 : c_o = 374,5 mg/cm^3, Lagerung 2 Monate
6 : c_o = 354,1 mg/cm^3, Lagerung 2 Monate
F = 1 cm^2

4.4 Laminate

Für die Herstellung von Laminaten ergeben sich auf Grund der verzögerten Polymerisation von Silgel^{R} in Anwesenheit von Bupranolol folgende Vorgehensweisen: Zunächst wird die Reservoirmatrix hergestellt und, wie die Freisetzungsergebnisse der Lösungs-und Suspensionsmatrices zeigen, mindestens ein Monat Wartezeit für die vollständige Vulkanisation des Produktes veranschlagt. Anschließend wird das für die Steuerzone vorgesehene füllstoffhaltige Komponenentengemisch auf die Reservoirmatrix aufgetragen. Auch hier muß mit einer verlängerten Polymerisationdauer gerechnet werden, da Bupranolol aus dem Reservoir in das noch nicht auspolymerisierte Gemisch der Steuerzone diffundiert. Daher wird die Einhaltung eines weiteren Wartemonats erforderlich.

Alternativ kann im Fall füllstofffreier Steuerschichten durch Freisetzung einer definierten Bupranololmenge aus einer vorgegebenen Suspensionsmatrix eine bestimmte Entleerungszone in der Matrix erzeugt werden. Nach Unterbrechung der Freisetzung und nach einer Wartezeit, innerhalb derer sich in der Entleerungszone die Sättigungslöslichkeit einstellt, liegt ein Laminat mit arzneistoffgesättigter Steuerzone vor. Besonders für die Untersuchung von Laminaten mit dünnen Steuerzonen bringt diese Vorgehensweise zeitliche Vorteile mit sich. Auch die in 4.1 beschriebene Methode der getrennten Polymerisation von Reservoir und Steuerschicht kann als zeitsparende Herstellungsmethode herangezogen werden.

In Abb. 42 sind Laminatfreisetzungen mit füllstoffreien Steuerzonen dargestellt. Dabei repräsentieren die Profile 1-3 Laminate, deren Steuerschichten durch entsprechende Auslaugung einer Suspensionsmatrix erzeugt wurden, während bei Laminat 4 und 5 die Steuerzone durch Überschichten der entsprechenden Matrix entstand. Laminat 1-3 gingen aus einer Charge 9,3%-ger Suspensionsmatrices hervor, deren effektiver Diffusionskoeffizient kleiner als sämtliche Vergleichswerte ist (vergl. Tab. 34). Daher gelingt eine möglichst exakte Modellierung der experimentellen Verläufe nur bei Verwendung dieses kleineren D-Wertes.

Insbesondere der Vergleich zwischen den Profilen 1-3 und dem Verlauf 4 zeigt, daß die Diffusionskoeffizienten in den Laminaten unterschiedlich sein müssen, da ansonsten keine Deckungsgleichheit zwischen Verlauf 2 und 4 bestünde, deren Steuerzonendicken 150 bzw. 400 µm betragen.

Der Verlauf der Freisetzung in Profil 5 demonstriert, wie bereits bei relativ dünnen Steuerschichten (d = 558 µm) bei entsprechend hoher Konzentration im Reservoir (c_o = 24%) nahezu konstante Freisetzungsraten auch über längere Zeiträume erzielt werden können.

Abb. 43 verdeutlicht den Einfluß von 45% (Profil 3) bzw. 60% (Profil 4) Füllstoff auf den Freigabeverlauf. Als Füllstoff dienen Glaskugeln mit maximal 20 µm Durchmesser. Für die Simulierung der Profile 3 und 4 in Abb. 43 muß abweichend von den D_M-Werten der entsprechenden Suspensionssalben (vergl. Tab. 34) ein

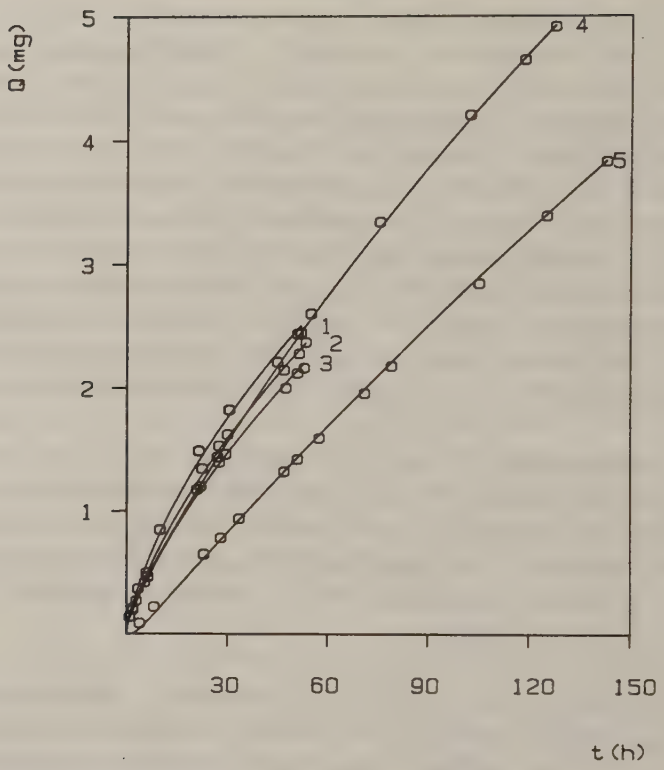


Abb. 42: Freisetzung aus Silgel 601^{R}-Laminaten mit unterschiedlicher Herstellung: 1-3 durch Auslaugung einer 9,3%-igen Silgel 601^{R}-Suspensionsmatrix , 4 und 5 durch Überschichtung des Reservoirs mit der Steuerzone, füllstofffreie Steuerzonen

Profil 1: d = 107 µm, c_o = 93,3 mg/cm^3
Profil 2: d = 260 µm, c_o = 93,3 mg/cm^3
Profil 3: d = 369 µm, c_o = 93,3 mg/cm^3
Profil 4: d = 400 µm, c_o = 151,2 mg/cm^3
Profil 5: d = 558 µm, c_o = 242,6 mg/cm^3
F = 1 cm^2
offene Kreise : experimentelle Meßpunkte
durchgezogene Linien: Simulierung (Gl.17 bzw. Gl.22)

kleinerer D_M-Wert angenommen werden.

Bei Profil 3 ist der stationäre Zustand nach etwa 24 h eingestellt. Durch den Einsatz einer relativ dünnen Steuerschicht (d = 360µm) mit hohem Füllstoffgehalt (45%) wird einerseits der stationäre Zustand rasch eingestellt, und andererseits die Phase der nahezu konstanten Freigabe gemessen an den füllstofffreien Laminaten 1 und 2 verlängert.

Dagegen muß bei Laminat 4 infolge des hohen Diffusionswiderstandes (d = 700 µm, 60% Füllstoff in der Steuerzone) etwa 135 h auf die Einstellung des stationären Zustandes gewartet werden. Wie schon bei Polyethylen-Paraffin-Laminaten sollten für praktische Zielsetzungen dünne Steuerschichten mit möglichst hohem Füllstoffgehalt kombiniert werden. Tab. 40 enthält die für die Modellierung der einzelnen Laminate einzusetzenden Parameter.

Abschließend kann dem Trägermaterial Silgel^R 601 keine universelle Eignung im Hinblick auf den Einsatz bei Laminatherstellungen zugesprochen werden. Die Interaktion des Katalysators mit Aminen führt zu den geschilderten Herstellungsproblemen. Darüberhinaus muß mit Veränderung der Freisetzungsraten während der Lagerung gerechnet werden.

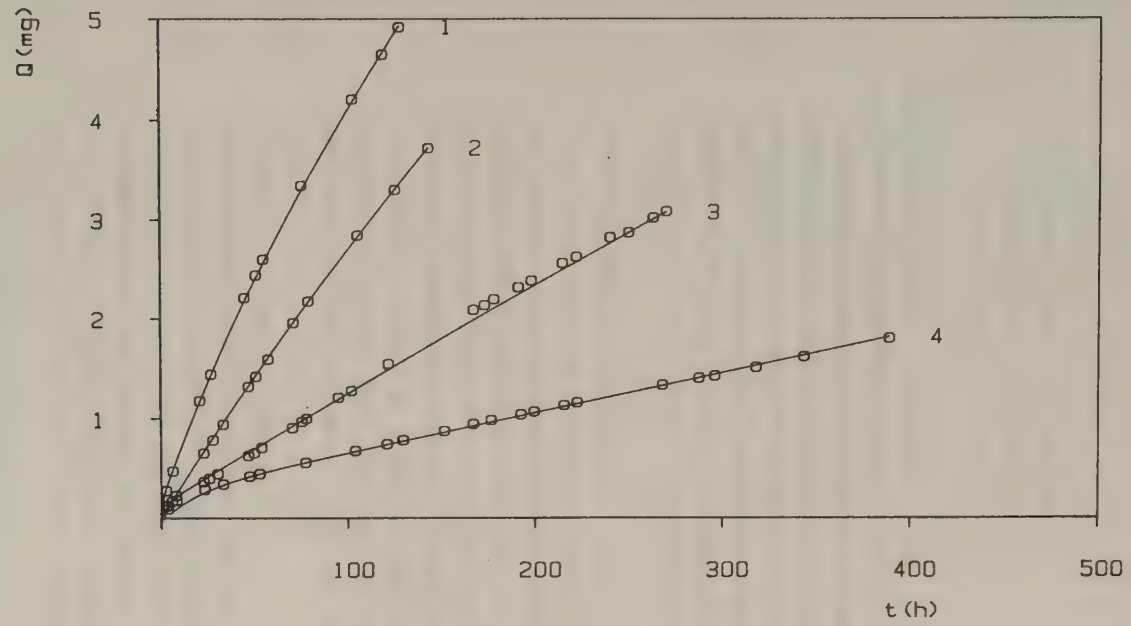


Abb.43: Freisetzung aus Silgel 601^{R}-Laminaten
Laminate mit füllstofffreier Steuerzone :
Profil 1 (d=400 µm) und 2 (d=558 µm)
Laminate mit füllstoffhaltiger Steuerzone:
Profil 3 (d=360 µm, 45% Füllstoff); Profil 4 (d=700 µm, 60% Füllstoff)
Reservoirkonzentrationen (mg/cm^3):
1: 151,2 2: 242.6 3: 407,1 4: 374,5
offene Kreise : experimentelle Meßpunkte, F = 1 cm^2
durchgezogene Linien: Simulierung durch Kombination von Gl. 23 und Gl. 17

Tab. 35: Parameter für die Simulierung der in den Abb. 41 und 42 dargestellten Freisetzungsverläufe aus Silgel^{R} 601-Laminaten, 32 °C

D_M, D_B : Diffusionskoeffizienten im Reservoir bzw. in der Steuerzone
c_s : 10,97 (mg/cm^3), Sättigungslöslichkeit im Polymeren
t_{ss} : Dauer für die Einstellung des stationären Zustandes
t_d : Dauer der annähernd kondtanten Freisetzung

Gehalt Füllstoff (%)	Dicke der Steuerzone d_{exp} (µm)	d_{sim} (µm)	Reservoirkonzentr. c_ρ (mg/cm^3)	ε	τ	Diffusionskoeffizienten Reservoir D_M 10^8 (cm^2/s)	Barriere D_B (cm^2/s)	t_{ss} (h)	t_d (h)
0	115	107	93,3	1	1	2,85	2,85	0,8	1,5
0	137	150	93,3	1	1	2,85	2,85	1,6	3,0
0	175	180	93,3	1	1	2,85	2,85	2,2	4,8
0	420	400	151,2	1	1	5,10	5,10	6,2	14,7
0	600	558	242,6	1	1	4,20	4,20	15,1	43,0
45	370	360	407,1	0,55	1,3	2,50	1,06	24,1	107,0
60	685	700	374,5	0,40	1,4	2,50	0,71	135,1	min.254,0

5. Untersuchungen am Elastomeren Silastic^{R} 382

5.1 Quellungsverhalten, Verteilungskoeffizienten und Löslichkeit

Das additionsvernetzende Silicon Silastic^{R} 382 "Medical Degree Elastomer" wird im Gegensatz zu Silgel^{R} 601 aus drei Komponenten polymerisiert: Die Hydroxylgruppen des Polydimethylsiloxans reagieren in Anwesenheit des Katalysators Zinnoctoat mit den Alkylgruppen des Vernetzers Propylorthosilikat, kolloidale Kieselsäure ist als Füllstoff enthalten. Bei diesem Silicon wird die Verarbeitungszeit durch entsprechende Dosierung des Katalysators gesteuert.

Prinzipiell gelten die gleichen Verfahrensweisen zur Herstellung von Matrices bzw. Laminaten wie bei Silgel^{R}. In den Voruntersuchungen wird daher nur das Quellungsverhalten von Silastic^{R} in hydrophilen Flüssigkeiten wie 0,1-N-HCl oder Propylenglykol-Wasser-Gemischen sowie Gewichtsverluste und Schrumpfungsverhalten während der Polymerisation untersucht. Praktisch keine der genannten Flüssigkeiten wird in nennenswertem Maße aufgenommen, Gewicht und Volumen bleiben konstant. Die Dichte des Polymeren ergibt nach der Volumendifferenzmethode einen Wert von 1,07 (95%-Vertrauensbereich: 1,06-1,08, n = 10).

Bei der Bestimmung des scheinbaren Verteilungskoeffizienten ist mit Sorption von Bupranolol an die kolloidale Kieselsäure im Silicon zu rechnen (80), so daß in der Regel die V_K-Werte und die darauf basie-

renden Löslichkeitsangaben für Bupranolol in Silastic^R zu hohe Werte ergeben. Der scheinbare V_K-Wert zwischen dem Silicon und 0,1-N-NaOH beträgt 33 (95%-Vertrauensbereich: 31 bis 34, n = 5), woraus sich eine scheinbare Löslichkeit von 2,57mg/cm^3 (95%-Vertrauensbereich: 2,44 bis 2,66 mg/cm^3, n = 5) errechnet. Verglichen mit dem c_s-Wert für Bupranolol in Silgel^R (11mg/cm^3) ist die Löslichkeit von Bupranolol in Silastic^R trotz des erheblichen Gehaltes an kolloidaler Kieselsäure damit deutlich kleiner.

5.2 Bestimmung des Diffusionskoeffizienten

Laut den in Tab. 35 zusammengefaßten Literaturangaben für die D_{eff}-Werte einiger Arzneistoffe in Silastic^R (Freisetzung des einpolymerisierten Wirkstoffes) kann man für Bupranolol etwa einen Wert von 2 bis 4 $\cdot$ 10^{-7} cm^2/s erwarten. Die aus den Permeationsmessungen bestimmten D_{eff}-Werte anderer Arzneistoffe (Diffusion aus einem Donator durch eine Silastic^R-Membran unter Sink-Bedingungen) decken einen in der Größenordnung ähnlichen Bereich ab: 1,30 bis 8,23 $\cdot$ 10^{-7} cm^2/s. Aufgrund der vorliegenden Daten kann nicht von einem systematischen Unterschied der Diffusionskoeffizienten in Silastic^R ausgegangen werden, wenn man die aus Permeationsmessungen bzw. Matrixfreisetzungen bestimmten D_{eff}-Werte miteinander vergleicht.

Bei der Herstellung bupranololhaltiger Polymerisate muß jedoch ähnlich wie bei Silgel^R von einer Interaktion des Wirkstoffes mit dem Katalysator ausgegangen werden: Während arzneistofffreie Komponentenmischun-

gen in der vom Hersteller angegebenen Zeitspanne auspolymerisieren, kommt es immer dann zu Verzögerungen im Vulkanisierprozeß, wenn dem Versuchsansatz gelöstes oder suspendiertes Bupranolol zugemischt wird. Die entstehenden Produkte zeichnen sich auch hier durch klebrige Konsistenz aus. Nach drei Monat Wartezeit erhält man auch aus den wirkstoffhaltigen Ansätzen Siliconmatrices, deren Trägermaterial auspolymerisiert ist. Dies spiegeln die in Tab. 36 aufgelisteten Diffusionskoeffizienten von Bupranolol in Silastic^{R} wieder. Die entsprechenden Freisetzungsprofile finden sich in Abb. 44.

Tab. 36: Diffusionskoeffizienten für Bupranolol in Silasic^{R}-382- Suspensionsmatrices in Abhängigkeit von der Lagerungsdauer bei 32°C (c_s: 2,57 mg/cm^3), n = 5

Anfangskonzentration c_o (mg/cm^3)	Lagerdauer (Monate)	Diffusionskoeffizient (95%-V.B.) 10^7 (cm^2/s)
83,06	0,5	7,04 (6,78 - 7,31)
106,5	6	3,86 (3,76 - 3,95)
123,8	3	3,80 (3,71 - 3,90)
330	3	3,92 (3,75 - 4,08)

Der D_M-Wert nach 14-tägiger Lagerung ist signifikant größer als die D_M-Werten nach drei- oder sechsmonatiger Lagerung (t-Test, P=0,05)(vergl. statistischer

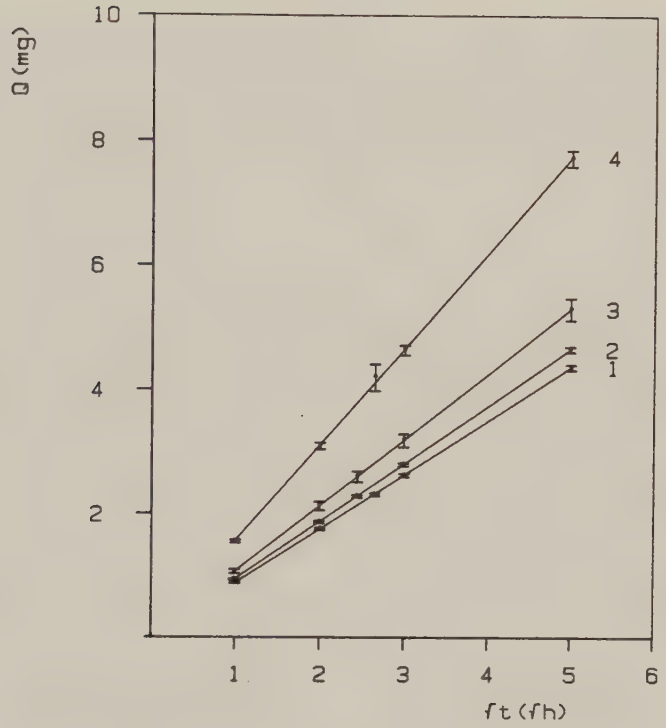


Abb. 44: Einfluß der Konzentration auf die Freisetzung aus Silastic^{R}-Suspensionsmatrices nach unterschiedlicher Lagerungsdauer, n = 5

1 : c_o = 83,1 mg/cm^3, Lagerung 0,5 Monate
2 : c_o = 106,5 mg/cm^3, Lagerung 6 Monate
3 : c_o = 123,8 mg/cm^3, Lagerung 3 Monate
4 : c_o = 330,0 mg/cm^3, Lagerung 3 Monate
F = 1 cm^2

Anhang, Tab. 83), so daß zu diesem Zeitpunkt die Polymerisation offensichtlich noch nicht abgeschlossen ist. Dagegen kann mit einer entsprechend durchgeführten Varianzanalyse kein Unterschied der D_M-Werte nach 3 oder 6 Monaten Lagerung nachgewiesen werden (P=0,05). Für den Diffusionkoeffizienten von Bupranolol in auspolymerisiertem Silastic^R gilt daher ein Wert von $3,87 \cdot 10^{-7}$ cm^2/s (95%-Vertrauensbereich: 3,82 bis $3,92 \cdot 10^{-7}$ cm^2/s) bei 32°C. Eine Bestätigung hierfür sind auch die bei Lösungsmatrices ermittelten D_M-Werte, die durch Beladen eines Silastic^R-Polymerisates in einer alkalischen Bupranolol-Donatorlösung entsprechend der Methode B bei den Silgel^R-Lösungsmatrices hergestellt. In Tab. 37 sind die erhaltenen D-Werte aufgelistet:

Tab. 37: D_M-Werte für Bupranolol inSilastic^R 382-Lösungsmatrices bei 32°C (c_s = 2,57 mg/cm^3)

Anfangskonzentration c_o (mg/cm^3)	Diffusionskoeffizient 10^7 (cm^2/s)
0,80	3,90
1,05	4,00
1,52	3,76
1,80	3,95
2,15	3,86

Es besteht kein signifikanter Unterschied der D_M-Werte der beladenen Lösungsmatrices und der D_M-Werte der

3 bzw. 6 Monate gelagerten Suspensionsmatrices (t-Test, P=0,05). Somit fügt sich der Diffusionskoeffizient für Bupranolol in Silastic^R in die in Tab. 35 angegebene Reihe der D_{eff}-Werte anderer Arzneistoffe ein.

5.3 Laminate

Die Herstellung von Laminaten auf Basis von Silastic^R unterliegt wegen der Wechselwirkung zwischen Arzneistoff und Katalysator den gleichen Auflagen wie die Herstellung der Laminate auf Basis von Silgel^R.

Beispiele für Freisetzungen aus Laminaten, in deren Steuerzone der Polymerisationsprozeß noch nicht abgeschlossen war, sind in Abb. 45 dargestellt: Die Modellierung (=durchgezogene Linien) des experimentellen Verlaufes (=offene Kreise) gelingt nur, wenn man von entsprechend hohen D_B-Werten in der Steuerzone ausgeht (vergl. Tab. 38). Bei den dargestellten Profilen war die für die Steuerzone vorgesehene wirkstofffreie Masse auf das Reservoir aufgetragen und anschließend 4 Stunden gelagert worden. Der effektive Diffusionskoeffizient in den so behandelten Steuerzonen liegt in einem Bereich von $5 \cdot 10^{-7}$ cm^2/s (vergl. Tab. 38).

Berücksichtigt man, daß bei diesen Freisetzungen 14-17% Füllstoff in die Steuerzone eingearbeitet war, so errechnet sich nach Gl. 29 ein D_B von $6,4 \cdot 10^{-7}$ cm^2/s. Dieser Wert liegt in der Nähe des Diffusionskoeffizienten in Suspensionsmatrices nach 14-tägiger

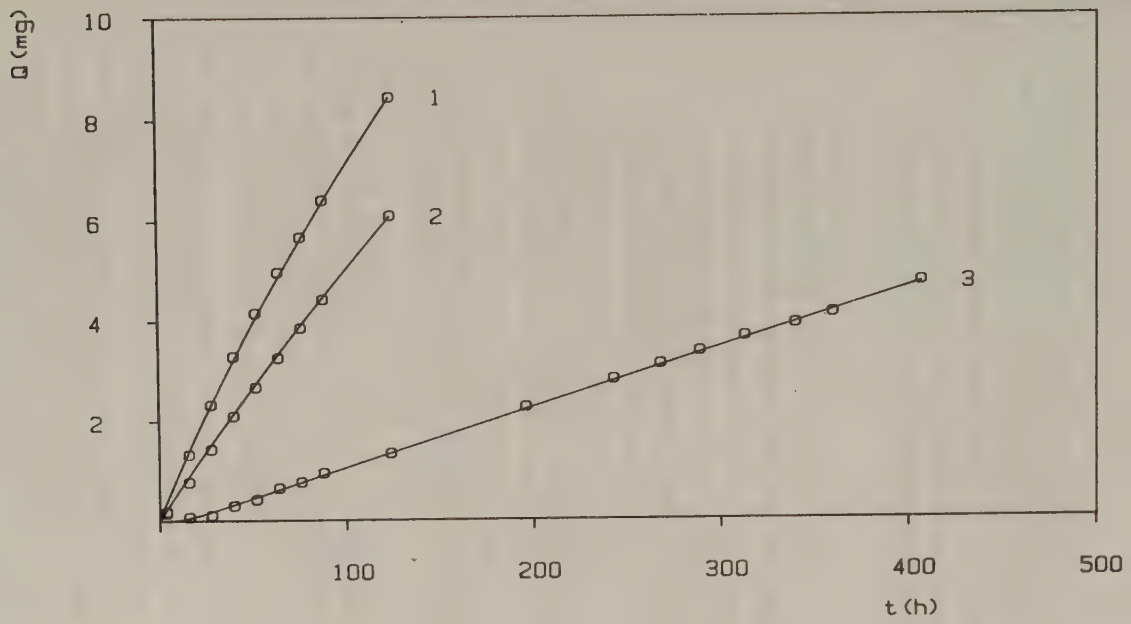


Abb.45: Freisetzung aus Silastic^{R}-Laminaten mit unvollständig polymerisierter Steuerzone
Profil 1: d=500 µm, 17% Füllstoff, Reservoirkonzentration c_o = 330 mg/cm^3
Profil 2: d=880 µm, 14% Füllstoff, Reservoirkonzentration c_o = 330 mg/cm^3
Profil 3: d=1400 µm,14% Füllstoff, Reservoirkonzentµration c_o = 123,8 mg/cm^3
F = 1 cm^2
offene Kreise : experimentelle Meßpunkte,
durchgezogene Linien: Simulierung

Lagerung (vergl. Tab. 36). Die restlichen Parameter für die Simulierung der experimentellen Verläufe enthält Tab. 38. Als Füllstoff dienen Glaskugeln einer Fraktion von etwa 20 µm. Der D_B-Wert entspricht dabei nicht dem D_B-Wert des auspolymerisierten Reservoirs, offensichtlich diffundiert während des Polymerisationsprozesses der Barriere Substanz aus dem Reservoir und stört diesen Vorgang.

Tab. 38: Parameter für die Simulierung der in Abb. 45 dargestellten Freisetzungsverläufe aus Laminaten mit nicht vollständig auspolymerisierten Steuerzonen, c_s = 2,57 mg/cm^3, (32 °C)

Gehalt Füllstoff (%)	Dicke der Steuerzone exp. d (µm)	ber.	Anfangskonzentr. Reservoir c_o(mg/cm^3)	Diffusionskoeff. Reservoir D_M 10^7 (cm^2/s)	Steuerz. D_B
17	500	550	330	3,87	5,30
14	880	880	330	3,87	5,30
14	3950	4000	123,8	3,87	5,30

Bei Vergleich von Profil 1 und Profil 3 zeigt sich auch hier, daß die Phase der annähernd konstanten Freisetzung vom Zusammentreffen der Faktoren Diffusionswiderstand der Steuerschicht und Anfangskonzentration im Reservoir abhängt. So erschöpft sich, selbst wenn mehr als die hundertfache Sättigungskonzentration im Reservoir vorliegt, das Laminat bei

einem geringen Diffusionswiderstand (=Profil 1) rasch genug, um innerhalb von 120 h Versuchsdauer den Übergang in den matrixkontrollierten Bereich der Freisetzung erkennen zu lassen. Dagegen liegt bei Profil 3 Bupranolol nur im fünfzigfachen c_s-Überschuß im Reservoir vor. Trotzdem wird infolge des größeren Widerstandes in der Steuerschicht der stationäre Zustand über mehr als 400 h aufrecht erhalten.

Diese Beispiele für Freisetzungen aus Silastic^R-Laminaten sind nur von bedingter Aussagekraft, weil in den Steuerzonen noch nicht mit zeitkonstanten Diffusionskoeffizienten gerechnet werden kann. Daher wird in einer zweiten Versuchsserie Reservoir und Steuerzone jeweils getrennt polymerisiert und erst anschließend miteinander verbunden. Die erhaltenen Freisetzungskurven sind in Abb. 46 dargestellt. Die Profile 1 bis 3 repräsentieren Laminate mit füllstofffreien Steuerzonen, bei Profil 4 und 5 sind 45 bzw. 60% Glaskugeln (d_{max} = 20 µm) in die Steuerschicht eingearbeitet.

Bei den Verläufen 1 bis 3 flacht bei gleicher Anfangskonzentration im Reservoir mit zunehmender Dicke der Steuerschicht das Profil zunehmend ab, was sich in einer immer länger werdenden Phase der annähernd konstanten Freigabe ausdrückt (t_d: 1,6 h bei Profil 1; 16 h bei Profil 2; 32 h bei Profil 3). Allerdings beträgt t_{ss} im letzteren Fall schon 8,6 h, so daß sicherlich noch kein optimales Verhältnis zwischen t_{ss} und t_d vorliegt. Bei Profil 4 ist durch eine entsprechende Kombination der Einflußfaktoren Füllstoff

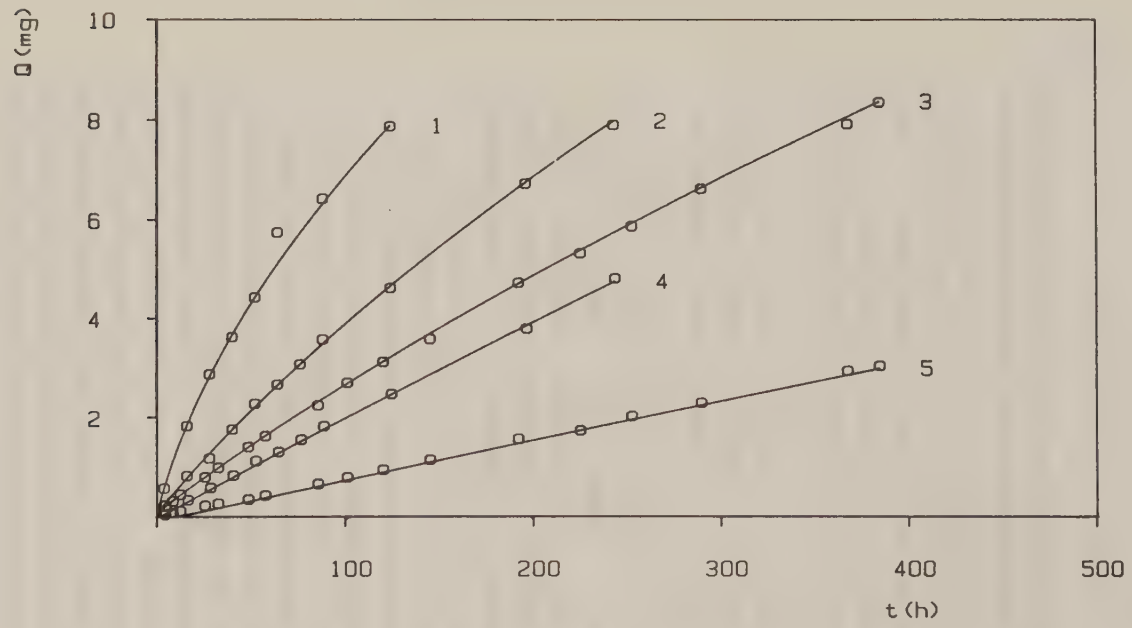


Abb.46: Freisetzung aus Silastic^R-Laminaten mit getrennter Polymerisation von Reservoir und Steuerzone, F = 1 cm^2

Profil 1: d=250 µm, füllstofffrei, Reservoirkonzentration c_o = 123,8 mg/cm^3
Profil 2: d=770 µm, füllstofffrei, Reservoirkonzentration c_o = 123,8 mg/cm^3
Profil 3: d=1380 µm,füllstofffrei, Reservoirkonzentµration c_o = 123,8 mg/cm^3
Profil 4: d=480 µm, 45% Füllstoff, Reservoirkonzentration c_o = 330,0 mg/cm^3
Profil 5: d=1950 µm,60% Füllstoff, Reservoirkonzentration c_o = 123,8 mg/cm^3
offene Kreise: experimentelle Meßpunkte, durchgezogene Linien: Simulierung

(=45%) und Reservoirkonzentration (=330 mg/cm^3) ein rasches Erreichen des stationären Zustandes (t_{ss} = 4,5 h) mit einer lang anhaltenden Phase konstanter Freisetzung verwirklicht (t_d mindestens 240 h). Schließlich zeigt der Verlauf 5, daß auch bei niedrigeren Anfangskonzentrationen im Reservoir ein langes Verweilen im stationären Zustand möglich ist, vorausgesetzt der Diffusionswiderstand der Steuerzone ist ausreichend hoch. Tab. 39 enthält die für die Modellierung der Freisetzungen eingesetzten Parameter.

Tab. 39: Parameter für die Simulierung der in Abb. 46 dargestellten Freisetzungen aus Silastic^R-Laminaten, c_s = 2,57 mg/cm^3, (32 °C)

Gehalt Füllstoff (%)	Dicke der Steuerzone exp. d (µm)	ber.	Anfangskonzentr. Reservoir c_o(mg/cm^3)	Diffusionskoeff. Reservoir D_M 10^7 (cm^2/s)	Steuerz. D_B
0	250	250	123,8	3,87	3,87
0	770	800	123,8	3,87	3,87
0	1380	1300	123,8	3,87	3,87
45	480	500	330,0	3,87	1,77
60	1950	2000	123,8	3,87	1,11

Nachzutragen bleibt, daß zur Berechnung des effektiven Diffusionskoeffizienten in den beiden füllstoff-

haltigen Steuerzonen Tortuositäten von 1,2 (bei 45% Füllstoff) und von 1,4 (bei 60% Füllstoff) in Gl. 29 eingesetzt wurden. Diese Werte sind vergleichbar mit den Tortuositäten bei den Plastibase^R-Laminaten bzw. bei Silgel^R-Laminaten (vergl. Tab. 22 und Tab. 35).

In Tab. 40 sind die t_{ss}- und t_d-Werte sowie die im stationären Zustand eingestellten Raten der Freisetzungen aus Silastic^R-Laminaten zusammengestellt.

Tab. 40: t_{ss}-, t_d-Werte und Freisetzungsraten im stationären Zustand bei Silastic^R-Laminaten

Gehalt Füllstoff(%)	Dicke der Steuerzone d (µm)	t_{ss} (h)	t_d (h)	t_d/t_{ss}	Rate im stat. Zustand (mg/cm^{2}pro h)
0	250	0,3	1,6	5,3	0,1428
0	800	3,5	16,0	4,6	0,0446
0	1300	8,6	32,0	3,7	0,0275
45	500	4,5	240	53,3	0,0204
60	2000	44,5	407	9,3	0,0082

Durch Vergleich mit der in Tab. 29 angegebenen Rate von 0,0625 mg/cm^2 pro h (= angestrebte Rate für eine Arzneistoffabgabe von 30 mg innerhalb von 24h bei einer Fläche von 20 cm^2) kann man demnach abschätzen, daß sich auf Basis von Silastic^R die angestrebte Rate prinzipiell realisieren läßt, beispielsweise durch eine füllstofffreie Steuerzone von 573 µm mit einem

möglichst hoch konzentrierten Reservoir. Für den Fall eines etwa 50-fachen c_s-Überschusses kann auf Basis des t_d/t_{ss}-Quotienten in Tab. 45 damit gerechnet werden, daß der stationäre Zustand nach 1,7 h eingestellt ist und etwa 8h anhält. Günstigere Verhältnisse erreicht man durch Einsatz von 60% Füllstoff bei einer Dicke der Steuerzone von 164 µm. In diesem Fall wird der stationäre Zustand nach 0,5 h erreicht und bleibt bei Verwendung eines hoch konzentrierten Reservoirs (z.B. c_o = 330 mg/cm^3) etwa 25 h bestehen. Werden kleinere Freisetzungsraten angestrebt, so kann die Dauer des stationären Zustandes wesentlich über 25 h hinaus verlängert werden.

Von den beiden hier untersuchten Siliconen eröffnet Silastic^R 382 wegen der höheren Permeabilitätseigenschaften mehr Gestaltungsmöglichkeiten für die Verwirklichung eines laminatartigen Transdermalen Therapeutischen Systemes als Silgel^R 601. Dennoch stößt man auch bei Einsatz eines Trägers, der hohe Diffusionskoeffizienten zuläßt, rasch an die Grenzen des Realisierbaren, insbesondere dann, wenn die funktionelle Lebensdauer des Therapeutischen Systems bei einer Abgaberate von mehr als 30 mg in 24 h etwa eine Woche betragen soll. Darüber hinaus verdeutlichen die Erfahrungen mit Bupranolol und der hier untersuchten additionsvernetzenden Siliconen, daß dem universellen Einsatz eines als geeignet erscheinenden Polymeren Grenzen gesetzt sind.

VIII. Modellrechnungen zur galenischen Entwicklung von Laminaten

1. Einflußfaktoren bei der Laminatfreisetzung

Von den drei auftretenden Phasen bei Freisetzungen aus Laminaten (1. Einstellung des stationären Zustandes, 2. stationärer Zustand, 3. Matrixkontrolle) ist der stationäre Zustand in praktischer Hinsicht von besonderem Interesse: Nur durch Freisetzung nach nullter Ordnung können Blutspiegelverläufe unter Ausbildung eines Plateaus bei möglichst niedriger Fluktuation innerhalb des Dosierungsintervalles erzielt werden (90). Dabei ist es von Vorteil, den stationären Zustand möglichst früh zu erreichen.

Die Freisetzungskonstante nullter Ordnung k_o im stationären Zustand wird bestimmt durch den Diffusionskoeffizienten D_M und die Sättigungslöslichkeit c_s im Trägermaterial sowie die Dicke d der Steuerzone. D_M und c_s können durch die Auswahl eines entsprechenden Polymeren im Bereich mehrerer Zehnerpotenzen variiert werden (80): D_M beträgt für Salicylamid in Cellulosetriacetat $6{,}63 \cdot 10^{-11}$ cm^2/s bei relativ geringer Löslichkeit von 1,63 mg/cm^3. In einem Ethylen-Vinylacetat-Polymeren dagegen wurde ebenfalls für Salicylamid ein D_M von $2{,}55 \cdot 10^{-9}$ cm^2/s bei einer wesentlich höheren Löslichkeit von 130 mg/cm^3 bestimmt (94a). Im Extremfall können sich die D_M-Werte in verschiedenen Polymeren um 5 Zehnerpotenzen unterscheiden (80, 94a). Eine weitere Steuerungsmöglichkeit ist die Dicke der Steuerzone, wobei die untere Grenze von

produktionstechnischen Herstellungsproblemen, die obere Grenze durch einen möglichst kleinen Wert für t_{ss} (vergl. Gl. 22 und Gl. 23), die Zeit bis zum Erreichen des stationären Zustandes, festgelegt werden.

Nach den experimentellen Untersuchungen zu schließen, wird die Freisetzung aus Laminaten vor allem von 4 Einflußgrößen bestimmt: dem Diffusionskoeffizienten D_M des Arzneistoffes in dem Trägermaterial, der Dicke d und dem Gehalt an Füllstoff der Steuerzone und der Arzneistoffkonzentration c_o im Reservoir. Ziel dieses Abschnittes ist es, die Beeinflussung der Freigabe an Modellen darzulegen, wobei jeweils einer der Faktoren variiert wird, während die anderen konstant bleiben.

Zunächst können die bisherigen Ergebnisse etwa wie folgt verallgemeinert werden: Die Auswahl eines geeigneten Trägermaterials bei gegebenem Arzneistoff richtet sich unter der Voraussetzung, daß der Substanzbedarf bekannt ist, vor allen Dingen nach der Größe des Diffusionskoeffizienten D_M des Wirkstoffes im Träger. Der Diffusionskoeffizient D_B in der Steuerzone ist durch den Gehalt an Füllstoff variierbar (vergl. Abb. 46a): c_s sinkt linear mit steigendem Füllstoffgehalt. 23% Füllstoff reduzieren D_B auf die Hälfte.

Das Verhältnis von t_d/t_{ss} (Dauer des stationären Zustandes zu der Zeit, bis der stationäre Zustand erreicht wird) kann durch die Dicke der Steuerzone und den Gehalt an eingearbeitetem Füllstoff unter Einbe-

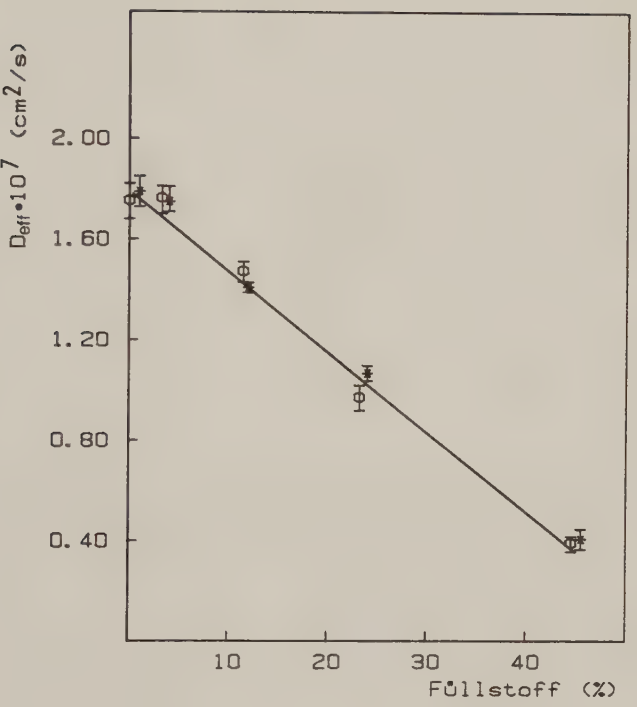


Abb. 46a: Einfluß des Füllstoffes (Glaskugeln mit d = 100 - 110 µm) auf den effektiven Diffusionskoeffizienten D_{eff} in 0,2%-igen Polyethylen-Paraffin-Lösungs- und 4%-igen Polyethylen-Paraffin-Suspensionssalben (32 °C), n jeweils = 5

o : D_{eff} in Lösungsalben
* : D_{eff} in Suspensionssalben

ziehung möglichst hoch konzentrierter Reservoire optimiert werden. Hierbei gilt generell, daß dünnen, füllstoffreichen Steuerzonen der Vorzug vor dickeren, füllstofffreien Steuerschichten zu geben ist.

Ausgangspunkt für die folgenden Simulierungen und deren Variationen ist das experimentell verfolgte Freigabeprofil aus einem Laminat auf Basis des Polyethylen-Paraffin-Gels Plastibase^{R} (D_M = 1,82 · 10^{-7} cm^2/s, c_s = 3,62 mg/cm^3). Die experimentellen Meßpunkte sind in den Abb. 47-50 durch offene Kreise symbolisiert, während die einzelnen Modellierungen den durchgezogenen Linien entsprechen.

Die in Abb. 47 dargestellten Kurvenscharen resultieren aus füllstofffreien Laminaten (D_M = D_B) durch allmähliche Verkleinerung des Diffusionskoeffizienten von 1,82 · 10^{-7} cm^2/s bis auf 3,8 · 10^{-9} cm^2/s, wobei dieser Wert für Bupranolol in einem Ethylen-Vinylacetat-Copolymeren bestimmt wurde (80). Wie auch aus Tab. 41 hervorgeht, wird bei hohen Diffusionskoeffizienten der stationäre Zustand rasch erreicht (kleine t_{ss}-Werte) und nur kurz aufrecht erhalten (kleine t_d-Werte). Mit abnehmenden D_M-Werten wächst t_d unter erheblichen Verlängerungen der Einstellzeiten für den stationären Zustand an.

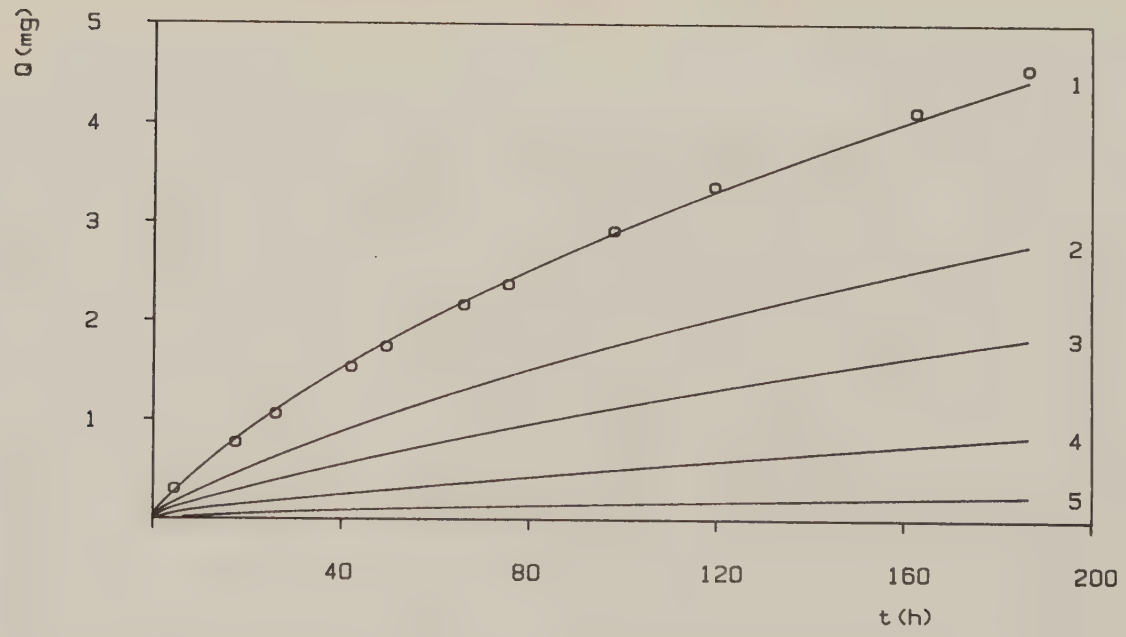


Abb.47: Einfluß des Diffusionskoeffizienten auf die Freisetzung aus Laminaten
Konstanten: c_s = 3,62 mg/cm^3, c_0 = 40,35 mg/cm^3, d=500 µm, F = 1 cm^2
Profil 1 : $D_M = D_B = 1{,}82 \cdot 10^{-7}$ cm^2/s
Profil 2 : $D_M = D_B = 9{,}00 \cdot 10^{-8}$ cm^2/s
Profil 3 : $D_M = D_B = 5{,}00 \cdot 10^{-8}$ cm^2/s
Profil 4 : $D_M = D_B = 1{,}82 \cdot 10^{-8}$ cm^2/s
Profil 5 : $D_M = D_B = 3{,}80 \cdot 10^{-9}$ cm^2/s
offene Kreise: experimentelle Meßpunkte, durchgezogene Linien: Simulierung

Tab. 41: t_{ss}- bzw. t_d-Werte und Freisetzungsraten für Laminate mit unterschiedlich hohen D_M-Werten
d=500 µm, c_o=40,35 mg/cm^3, c_s=3,62 mg/cm^3

D_M 10^9 (cm^2/s)	t_{ss} (h)	t_d (h)	t_d/t_{ss}	Rate im stat. Zustand (mg/cm^2 pro h)
182,0	2,71	3,7	1,37	0,0474
90,0	5,47	6,7	1,22	0,0235
50,0	9,85	11,1	1,13	0,0130
18,2	27,10	34,0	1,25	0,0047
3,8	128,90	mind.57,6	-	0,0010

Abb. 48 zeigt die Auffächerung der Laminatprofile, wenn die Dicke der Steuerzone zwischen 10 µm und 2000 µm variiert. Besonders bei sehr kleinen Werten für d verläuft die Freisetzung sehr bald matrixkontrolliert, während ein stationärer Zustand praktisch nicht auftritt. Steigerung der Steuerzonendicke bedeutet zwar eine Erhöhung von t_{ss}, doch wächst t_d schneller als t_{ss}, wie man auch in Tab. 42 am Quotienten t_d/t_{ss} ablesen kann.

Tab. 42: t_{ss}- und t_d-Werte bei Erhöhung der Dicken der Steuerschichten
D_M, D_B=1,82 $\cdot 10^{-7} cm^2/s$, c_o = 40,35 mg/cm^3, c_s = 3,62 mg/cm^3

d (µm)	t_{ss} (h)	t_d (h)	t_d/t_{ss}	Raten im stat. Zustand (mg/cm^2 pro h)
10	0,001	-	-	
100	0,1	0,1	1	0,2371
500	2,71	3,7	1,37	0,0474
1000	10,82	25,0	2,31	0,0237
2000	43,30	98,2	2,26	0,01859

Ähnlich wie bei kleinen Diffusionskoeffizienten wächst t_{ss} bei d-Werten über 1000 µm für praktische Belange wohl zu sehr an.

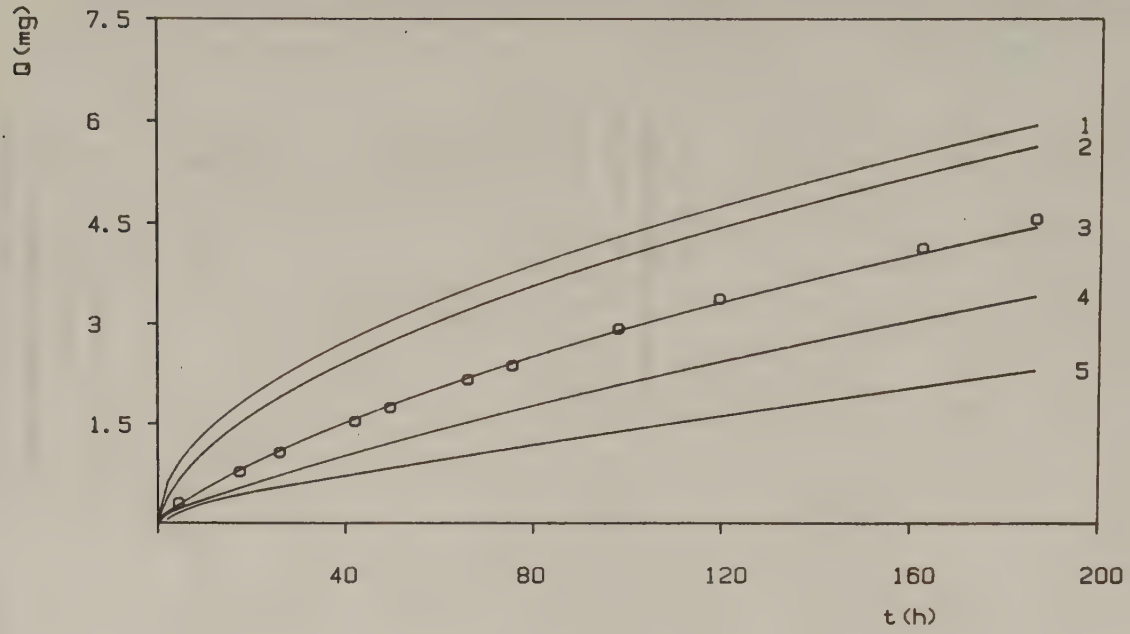


Abb.48: Einfluß der Dicke der Steuerzone auf die Freisetzung aus Laminaten
Konstanten: c_s = 3,62 mg/cm^3, c_o = 40,35 mg/cm^3, D_M, D_B=1,82 $\cdot 10^{-7}$ cm^2/s,
Profil 1 : d = 10 µm F = 1 cm^2
Profil 2 : d = 100 µm
Profil 3 : d = 500 µm
Profil 4 : d = 1000 µm
Profil 5 : d = 2000 µm
offene Kreise: experimentelle Meßpunkte, durchgezogene Linien: Simulierung

Weiterhin kann durch Einarbeiten von Füllstoffen in die Steuerzone die Dauer der annähernd konstanten Freigaberaten bei gegebenem d verlängert werden. Einen Eindruck vom Ausmaß dieses Füllstoffeffektes vermittelt Abb. 49: Ausgehend von einer füllstofffreien Steuerschicht (Verlauf 1) ergeben sich durch schrittweises Aufstocken des Füllstoffgehaltes die Profile 2-5. Die in Tab. 43 aufgelisteten Tortuositäten sind unter Verwendung der von Wyllie (146) angegebenen Formel berechnet, die annähernd den experimentell ermittelten Tortuositäten entsprechen (vergl. V., Tab. 20).

Tab. 43: t_{ss}- bzw. t_d-Werte und Freisetzungsraten aus Laminaten bei zunehmender Füllstoffkonzentration in der Steuerzone
$D_M=1{,}82 \cdot 10^{-7}$ cm^2/s, d=0,05, c_s=3,62 mg/cm^3

Gehalt Füllstoff (%)		D_B 10^7 (cm^2/s)	t_{ss} (h)	t_d (h)	t_d/t_{ss}	Rate i.st. Zustand (mg/cm^2 pro h)
0	1	1,82	2,71	3,7	1,36	0,0474
10	1,1	1,49	3,31	4,6	1,38	0,0388
30	1,3	0,97	5,12	9,1	1,77	0,0255
50	1,6	0,58	8,44	19,6	2,32	0,0152
60	1,7	0,43	11,43	28,5	2,49	0,0112

Der Einsatz von Füllstoffen in der Steuerzone verlän-

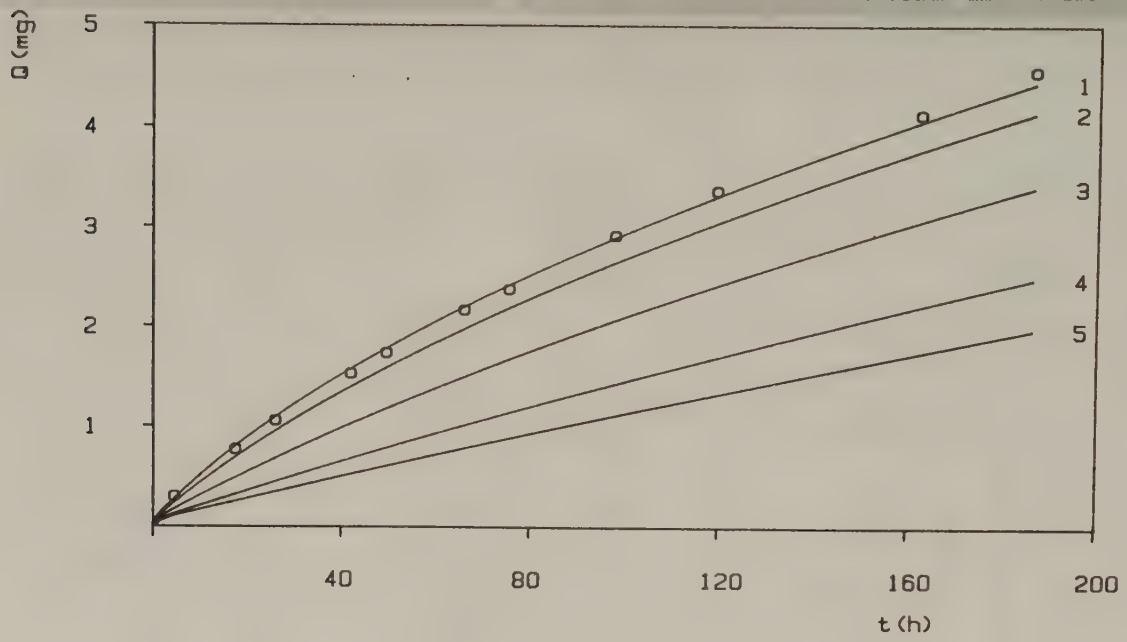


Abb.49: Einfluß des Füllstoffgehaltes der Steuerzone auf die Freisetzung aus Laminaten
Konstanten: c_s = 3,62 mg/cm^3, c_o = 40,35 mg/cm^3, D_M, D_B=1,82 ·10^{-7} cm^2/s,
Profil 1 : Füllstoffgehalt = 0% F = 1 cm^2
Profil 2 : " = 10%
Profil 3 : " = 30%
Profil 4 : " = 50%
Profil 5 : " = 60%
offene Kreise: experimentelle Meßpunkte, durchgezogene Linien: Simulierung

gert ebenfalls die Dauer des stationären Zustandes t_d (vergl. Quotienten t_d/t_{ss} in Tab 43).

Die Steuerungsmöglichkeit von Laminatfreisetzungen durch die Veränderung der Reservoirkonzentration c_o ist in Abb. 50 zu erkennen: Hoch konzentrierte Reservoire (Profil 4 und 5) bewirken, daß der stationäre Zustand länger aufrecht erhalten wird. In Tab. 44 ist die Zunahme von t_d der Erhöhung von c_o am Beispiel eines Laminates mit d=500 µm gegenübergestellt. t_{ss} wird von der Variation von c_o nicht berührt (vergl. B 2., Gl. 26 und Gl. 27)

Tab. 44: Abhängigkeit der Dauer des stationären Zustandes t_d von der Reservoirkonzentration c_o
D_M, D_B = 1,82 $\cdot 10^{-7}$ cm_2/s,
t_{ss} = 2,71 h

c_o (mg/cm_3)	t_d (h)	t_d/t_{ss}	Erhöh. von c_o um d. Fak.	Verl. von t_d um d. Fak.
40,3	3,7	1,36	-	-
100,0	8,0	2,95	2,5	2,2
200,0	11,7	4,32	4,5	3,2
300,0	14,2	5,32	7,4	3,8
400,0	16,5	6,08	9,9	4,45

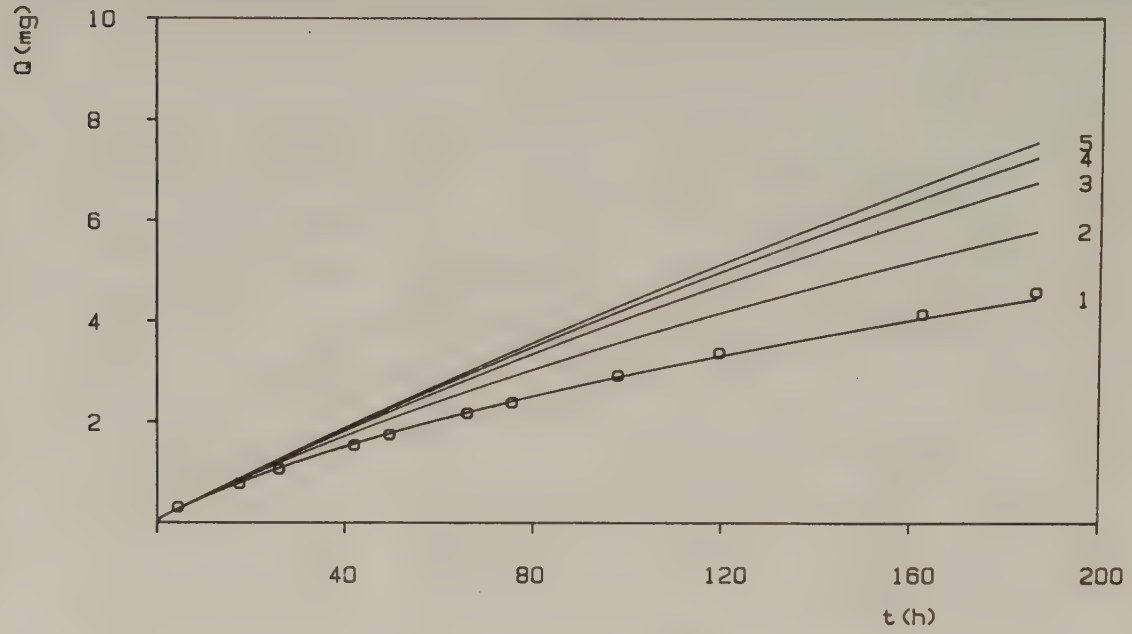


Abb.50: Einfluß der Reservoirkonzentration auf die Freisetzung aus Laminaten
Konstanten: c_s = 3,62 mg/cm^3, D_M, D_B=1,82 $\cdot 10^{-7}$ cm^2/s, d = 500 µm, F = 1 cm^2
Profil 1 : c_o = 40,35 mg/cm^3
Profil 2 : c_o = 100,0 mg/cm^3
Profil 3 : c_o = 200,0 mg/cm^3
Profil 4 : c_0 = 300,0 mg/cm^3
Profil 5 : c_o = 400,0 mg/cm^3
offene Kreise: experimentelle Meßpunkte, durchgezogene Linien: Simulierung

Wie beim Füllstoffgehalt in der Steuerschicht beschränken verarbeitungstechnische Herstellungsprobleme die Steigerungsmöglichkeiten für die Erhöhung der Reservoirkonzentration. Auch im Hinblick auf einen möglichst hohen Nutzungsgrad des eingesetzten und nach nullter Ordnung freigesetzten Arzneistoffes ergeben sich obere Grenzwerte für c_o, weil hohe Konzentrationen die reproduzierbare Fertigung dünner Reservoire voraussetzt.

Für die Entwicklung eines laminatartigen Freigabesystems zeichnet sich nach der isolierten Betrachtung der einzelnen Einflußgrößen etwa folgende Vorgehensweise ab: Die Kenntnis des Substanzbedarfes erlaubt eine Schätzung des "erforderlichen" Diffusionskoeffizienten D_M des Arzneistoffes im gesuchten Trägermedium. So ist es wenig sinnvoll bei geringen anzustrebenden Freigaberaten einen Träger mit hohen Permeabilitätseigenschaften einzusetzen.

Anschließend können bei bekannter Sättigungskonzentration c_s mehrere Alternativen für die Realisierung einer angestrebten Freisetzungsrate im stationären Zustand modellhaft festgelegt werden (z.B. variierende Füllstoffkonzentrationen in unterschiedlich dicken Steuerzonen). Die durch den eingesetzten Füllstoff resultierenden Diffusionskoeffizienten D_B in den Steuerschichten können dabei nach Gl. 29 bzw. graphisch nach Abb. 46a ermittelt werden.

Die Kombination einer Steuerzone mit hohem Füllstoffgehalt mit einem möglichst hoch konzentriertem Reser-

voir erlaubt schließlich, das Verhältnis zwischen t_d und t_{ss} so zu optimieren, daß der stationäre Zustand möglichst früh erreicht wird (dünne Steuerzonen) und möglichst lange anhält (hohe Wirkstoff- und Füllstoffkonzentrationen).

2. Eignungstest des Laminatmodelles am Beispiel der Transdermalen Therapeutischen Systeme Nitroderm TTS^R und Scopoderm TTS^R

Zur Verdeutlichung der bisher gewonnenen Erkenntnisse wird im folgenden versucht, Freigabeprofile wie sie in den Transdermalen Therapeutischen Systemen Nitroderm TTS^R und Scopoderm TTS^R (membrangesteuerte Systeme mit flüssiger, bzw. gelartiger Suspension als Reservoir) verwirklicht sind, mit einem Laminatmodell zu erfüllen. Die beiden genannten Beispiele unterscheiden sich sowohl in ihrer funktionellen Lebensdauer als auch in der Freisetzungsgeschwindigkeit des Wirkstoffes. So wird bei Nitroderm TTS^R bei einer Fläche von 20 cm^2 innerhalb von 24 h 10 mg freigesetzt (=0,0208 mg/cm^2 pro h), während bei Scopoderm TTS^R innerhalb von 3 Tagen bei einer Fläche von 2,5 cm^2 0,5 mg liberiert werden (= 0,00278 mg/cm^2 pro h).

Tab. 45 listet Vorschläge auf, wie eine Rate von 0,0208 mg/cm^2 pro h realisiert werden könnte. Für die Simulierung der jeweiligen geforderten Freigaberaten wird in Ermangelung entsprechender Daten vom D_M- und c_s-Wert von Bupranolol im Polyethylen-Paraffin-Träger ausgegangen. Als Tortuosität in Gegenwart von Füll-

stoff dienen hier die experimentell bestimmten τ - Werte.

Tab. 45: Vorschläge für die Realisierung der Freigaberate von Nitrodern TTS^R mit einem Laminatmodell

Profil	d (µm)	D_M 10^7 (cm^2/s)	c_s	c_o (mg/cm^3)	ε	τ	t_{ss} (h)
1	1140	1,82	3,62	100	1,0	1,0	14,1
2	281	1,82	3,62	100	0,6	1,8	3,5
3	114	1,82	3,62	100	1,0	1,0	1,4
4	114	1,82	3,62	300	1,0	1,0	1,4
5	11	0,18	0,36	300	1,0	1,0	0,01

In Abb. 49 ist die einzustellende Freigabe nullter Ordnung (=0,0208 mg/cm^2 pro h) durch die offenen Kreise dargestellt, während die Profile 1-5 durch Modellierung der in Tab. 50 festgelegten Laminateigenschaften entstehen. Die Gemeinsamkeit der simulierten Verläufe besteht darin, daß in jedem Fall die oben genannte Freigaberate im stationären Zustand realisiert wird. Allerdings erwachsen große Unterschiede aus der verschieden schnell erreichten und unterschiedlich lange anhaltenden Phase der annähernd konstanten Freisetzung. Die optimale Anpassung ist daher unter den gegebenen Bedingungen der Verlauf 3, mit einem kleinen Wert für t_{ss} und einer ausreichenden

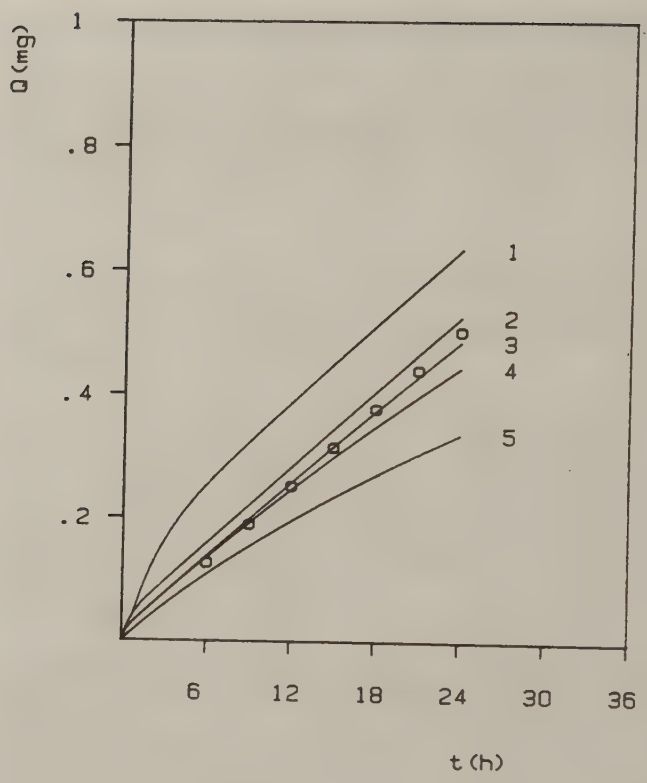


Abb. 51: Modellierung der In-vitro-Freisetzungsrate des Transdermalen Therapeutischen Systems Nitroderm TTS^R mit Laminaten
vorgegeben: c_s = 3,62 mg/cm^3
D_M, D_B = 1,82 $\cdot 10^{-7}$ cm^2/s
Bestmögliche Anpassung (=3), wenn:
d = 114 µm, c_o = 300 mg/cm^3,
F = 1 cm^2
offene Kreise: angestrebte Rate = 0,0208 mg/cm^2 pro h
durchgezogene Linien: Simulierung

Übereinstimmung mit der Vorgabe während der gesamten Freisetzungsdauer. Auch die Profile 2 und 4 sind durchaus annehmbar. Im Fall des Profiles 5 zeigt sich, daß um eine Zehnerpotenz kleinere Werte für D_M und c_s den Anforderungen nicht gerecht werden können. Bei Laminat 1 müßte eine so dicke Steuerzone zum Einsatz kommen, daß der stationäre Zustand erst sehr spät erreicht werden würde. Nachteilig ist auch, daß zu Beginn der Verlauf über das Soll hinausschießt.

Bei Nitroderm TTS^R beträgt der Nutzungsgrad des eingesetzten zum freigesetzten Nitroglcerin 20%. Um den gleichen Grad beim Laminat 4 zu gewährleisten, dürfte die Dicke des 30%-igen Reservoirs 83 µm nicht überschreiten.

Scopoderm TTS^R ist ein Beispiel für ein Transdermales Therapeutisches System, bei dem über längere Zeiträume sehr geringe Arzneistoffmengen dem Körper zugeführt werden. Wie man Tab. 46 entnehmen kann, erfordern kleine Freisetzungsraten wie im Fall des Scopolamins Träger mit deutlich kleineren Diffusionskoeffizienten als im Fall der höheren Raten bei Nitroglycerin. In Abb. 53 genügt nur das Profil 3 den gestellten Anforderungen. Das zugehörige Laminat erfordert bei dem postulierten D_M- und c_s-Werten die reproduzierbare Herstellung einer 58 µm dünnen Steuerzone. Die Alternativen in den Profilen 2 und ganz besonders 1 scheinen aus Gründen des zu hohen Diffusionskoeffizienten weniger geignet.

Tab. 46: Vorschläge für die Realisierung der Freigaberate von Scopoderm mit einem Laminatmodell

Profil	d (µm)	D_M 10^8 (cm^2/s)	c_s (mg/cm^3)	c_o (mg/cm^3)	ε	τ	t_{ss} (h)
1	853	1,82	3,62	100	1,0	1,0	78,8
2	211	1,82	3,62	100	0,6	1,8	19,6
3	58	0,50	3,62	300	0,6	1,8	5,4

Bei Scopoderm TTS^R werden 30 % des eingesetzten Scopolamins während der dreitägigen Applikationsdauer genutzt. Der gleiche Nutzungsgrad läßt sich erzielen, wenn die Dicke des Reservoirs bei Laminat 3 120 µm nicht überschreitet.

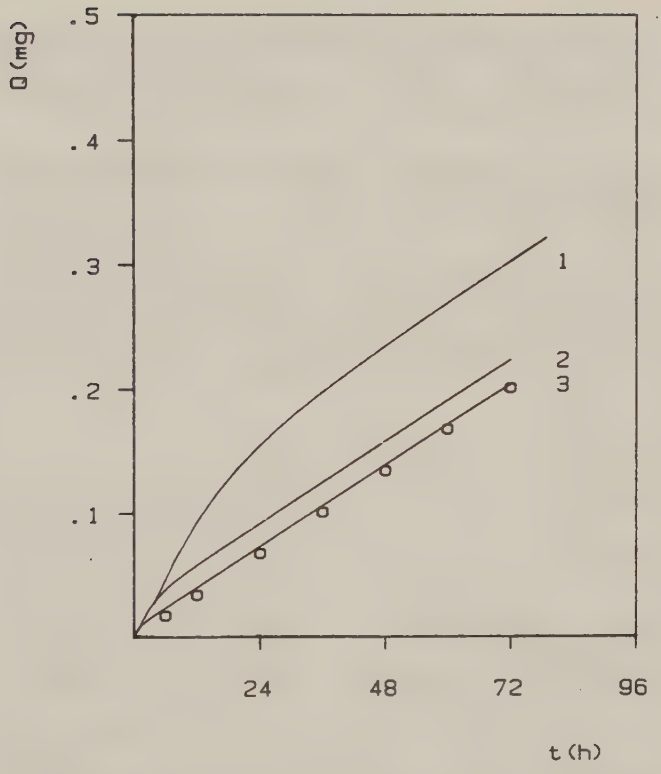


Abb. 52: Modellierung der In-vitro-Freisetzungsrate des Transdermalen Therapeutischen Systems Scopoderm TTS^{R} mit Laminaten
vorgegeben: c_s = 3,62 mg/cm^3
D_M, D_B = 5,00 $\cdot 10^{-9}$ cm^2/s
Bestmögliche Anpassung(= 3), wenn :
d = 58 µm, c_o = 300 mg/cm^3,
F = 1 cm^2
offene Kreise: angestrebte Rate =
0,0028 mg/cm^2 pro h
durchgezogene Linien: Simulierung

D Statistische Daten und Auswertung

Das Irrtumsrisiko aller folgenden Testverfahren beträgt 5 % (P = 0,05).

1. Faktorielles Design zur Standardisierung der Freigabebedingungen

In einem 2^3-faktoriellen Design wird der Einfluß der Faktoren Rührgeschwindigkeit, Rührerabstand von der Salbenoberfläche und pH-Wert des Akzeptors auf die Zielgröße Diffusionskoeffizient in 0,3%-igen Polyethylen-Paraffin Lösungssalben-Salben geprüft.

Tab. 47: Faktorenniveaus im 2^3-Design

Faktor	+ (hoch)	- (tief)
A (Rührgeschwindigkeit)	150 min^{-1}	30 min^{-1}
B (Rührerabstand)	0,5 cm	2 cm
C (pH-Wert des Akzeptors)	pH 1	pH 7

Die durchzuführenden Versuche sind in Tab. 48 aufgelistet. Jeder Versuch wird zweimal ausgeführt, damit läßt sich aus den experimentellen D_M-Werten deren Varianz berechnen (118):

Beispiel für den Versuch a:

$$Var(a) = (D_1-D_2)^2 /2 \qquad \text{Gl. 44}$$

D_1: D-Wert aus der 1. Durchführung des Versuches a
D_2: D-Wert aus der 2. Durchführung des Versuches a

Für die Varianz der Meßgröße (Gesamtvarianz) s_o^2 gilt:

$$s_o^2 = (Var(1) + Var(a) + \ldots Var(abc))/8 \qquad \text{Gl. 45}$$

Tab. 48: Versuchsplan für das faktorielle Design und experimentell bestimmte Diffusionskoeffizienten ($32^{o}C$)
Konzentration der Salben: 3,41 mg/cm^3

Versuchs-bezeichnung	Faktorenkombination A	B	C	Diffusionskoeff. I	II
				10^7 (cm^2/s)	
(1)	-	-	-	1,78	1,92
a	+	-	-	1,91	1,87
b	-	+	-	1,66	1,91
ab	+	+	-	1,77	1,86
c	-	-	+	1,83	1,74
ac	+	-	+	1,94	1,72
bc	-	+	+	1,88	1,73
abc	+	+	+	1,68	1,74

Varianz der Meßgröße:

$$s_o^2 = ((1,78-1,92)^2/2 + (1,91-1,87)^2/2 + ...)/8$$

$$s_o^2 = 0,011$$

Die einzelnen Effekte A, B, C usw. werden nach dem in Tab. 49 aufgeführten Yates-Schema berechnet. Die Signifikanz der so berechneten Effekte wird mit dem t-Test geprüft. Als Nullhypothese gilt hierbei, daß der zu testende Effekt auf der Versuchsstreuung beruht und zu einer Normalverteilung mit $\mu = 0$ und $s = s_o$ gehört. Die Signifikanzschwelle liegt bei $t_{(7;0,025)} = 2,3646$.

Tab. 49: Versuchsauswertung nach den Yates Schema

Versuch	$10^7 D_{eff}$ (cm^2/s)	Rechengang nach Yates (1)	(2)	(3)	Effekte	
(1)	1,85	3,74	7,35	14,49	1,77	(Total)
a	1,89	3,61	7,14	0,09	0,01	(A)
b	1,79	3,62	0,07	-0,23	-0,03	(B)
ab	1,82	3,52	0,02	-0,02	-0,003	(AB)
c	1,79	0,04	-0,13	-0,21	-0,03	(C)
ac	1,83	0,03	-0,10	-0,05	-0,006	(AC)
bc	1,81	0,03	-0,01	0,03	0,003	(BC)
abc	1,71	-0,10	-0,01	0,003	0,0004	(ABC)

Standarabweichung pro Effekt: $s_{EF} = s_o^2 / 8$

Testgröße: $t = \text{Effekt}/s_{EF}$

Tab. 50: Signifikanzergebnis

Effekte	Testgröße	Schranke	Signifikanz
A	0,3061	2,3646	-
B	0,7802		-
AB	0,0786		-
C	0,7125		-
AC	0,1707		-
BC	0,0813		-
ABC	0,0108		-

2. Vaselin

2.1 Reproduzierbarkeit des Auswalzens von Vaselin-Schichten

Nach Auswalzen der Vaselin-Schichten wird jeweils an fünf festgelegten Stellen die Dicke bestimmt.

Tab. 51: Einzelwerte der Dickenbestimmung

Versuch	Dicke der Schicht in µm an den Prüfstellen 1	2	3	4	5
1	450	395	433	454	435
2	433	412	427	437	429
3	429	433	450	435	433
4	414	435	418	431	404
5	416	435	429	410	427
6	416	429	437	431	435
7	414	421	452	410	429
8	429	406	444	416	412
9	439	427	448	427	425
10	441	406	429	412	414
11	429	423	448	423	412
12	418	418	439	416	425
13	423	423	433	437	414

Mittelwert: 427,10 µm

s_{rel}: 2,9%

2.2 Diffusionskoeffizienten in Lösungssalben

Tab. 52: D_M-Werte in 0,2%-igen Vaselin-Lösungssalben unterschiedlicher Scherbelastung (32 °C)

Scherbelastung (Min.)	Diffusionskoeff. D_M 10^8 (cm^2/s)						Mittelwert $\bar{D} \pm s$ 10^8 (cm^2/s)
0	0,85	0,85	0,74	0,78	0,76		0,80 ± 0,05
5	1,32	1,47	1,74	1,74	1,60		1,60 ± 0,18
30	4,20	3,92	3,92	4,48	4,20	3,92	4,10 ± 0,23
120	9,45	9,45	8,62	8,62	9,45	9,45	9,17 ± 0,43

Signifikanzprüfung: Scherbelastung

F-Test:		Signifikanzschwelle
1) zwischen D_{0Min} und D_{5Min}:	F = 12,46	6,39
2) zwischen D_{30Min} u. D_{5Min}:	F = 1,59	6,26
3) zwischen D_{120Min} u. D_{30Min}:	F = 3,51	5,05

t-Test:

1) zwischen D_{30Min} u. D_{5Min}:	t = 20,23	2,57
2) zwischen D_{120Min} u. D_{30Min}:	t = 25,56	2,57

Tab. 53: D_{eff}-Werte in füllstofffreien und füllstoffhaltigen 0,3%-igen Vaselin-Lösungssalben (32 °C)

o : D_{eff}-Werte in nicht gescherten Salben
+ : D_{eff}-Werte in gescherten Salben

Gehalt Füllstoff (%)	Diffusionskoeff. D_{eff} 10^8 (cm^2/s)					Mittelwert D ± s 10^8 (cm^2/s)
o 0	0,50	0,70	0,70	0,63	0,63	0,63 ± 0,08
+ 9,3	5,65	5,24	5,80	4,89	4,80	5,25 ± 0,44
+ 23,5	3,26	3,75	3,75	3,36	3,09	3,42 ± 0,31

Signifikanzprüfung: Füllstoffgehalt, gescherte Vaselin

F-Test:	Signifikanzschwelle
1) zwischen $D_{0\%}$ und $D_{9,3\%}$: F = 28,73	5,05
2) zwischen $D_{9,3\%}$ u. $D_{23\%}$: F = 2,09	5,05
t-Test:	
1) zwischen $D_{0\%}$ u. $D_{9,3\%}$: t = 23,10	2,57
2) zwischen $D_{9,3\%}$ u. $D_{23\%}$: t = 13,12	

Tab. 54: D_M-Werte in 0,2%-igen Vaselin-Lösungssalben frisch nach Herstellung (32 °C)

e: entlüftete Zubereitung, ne: nicht entlüftete Zub.
b: blutende Zubereitung, nb: nicht blutende Zub.

Zubereitung	Diffusionskoeff. D_M 10^8 (cm^2/s)						Mittelwert $\bar{D} \pm s$ 10^8 (cm^2/s)
I(ne,b)	11,60	9,14	9,99	9,14	8,32	9,56	9,63 ± 1,11
II(e,b)	9,45	9,45	8,62	8,62	9,45	9,45	9,17 ± 0,43
III(ne,nb)	8,23	8,62	8,62	8,62	7,46	8,62	8,36 ± 0,47
IV(e,nb)	8,23	9,03	7,85	9,03	9,03	6,40	8,26 ± 1,04
V(ne,nb)	7,09	6,73	8,23	6,73	8,23	8,23	7,54 ± 0,78

Tab. 55: D_M-Werte in 0,2%-igen Vaselin-Lösungssalben nach 1 Woche Lagerung (32 °C)

Zubereitung	Diffusionskoeff. D_M 10^8 (cm^2/s)						Mittelwert $\bar{D} \pm s$ 10^8 (cm^2/s)
I(ne,b)	5,08	4,48	4,78	4,78	5,08	4,78	4,83 ± 0,23
II(e,b)	5,08	4,48	5,08	4,20	5,40	4,48	4,79 ± 0,46
III(ne,nb)	2,91	2,91	2,47	2,91	2,91	2,91	2,84 ± 0,18
IV(e,nb)	2,91	2,69	3,40	3,15	2,91	3,15	3,04 ± 0,25
V(ne,nb)	3,16	2,92	2,69	3,40	3,40	3,40	3,16 ± 0.30

Tab. 56: D_M-Werte in 0,2%-igen Vaselin-Lösungssalben nach 6 Wochen Lagerung (32 °C)

Zubereitung	Diffusionskoeff. D_M 10^8 (cm^2/s)						Mittelwert $D \pm s$ 10^8 (cm^2/s)
I(ne,b)	3,16	3,40	3,40	3,40	3,93	3,40	3,45 ± 0,25
II(e,b)	2,47	2,47	2,26	2,69	2,47	2,16	2,42 ± 0,19
III(ne,nb)	3,40	2,92	3,16	3,16	3,40	4,20	3,37 ± 0,44
IV(e,nb)	2,69	2,92	2,47	2,16	2,16	2,92	2,40 ± 0,30
V(ne,nb)	2,69	2,16	2,40	2,92	2,69	2,69	2,59 ± 0,27

Tab. 57: D_M-Werte in 0,2%-igen Vaselin-Lösungssalben nach 12 Wochen Lagerung (32 °C)

Zubereitung	Diffusionskoeff. D_M 10^8 (cm^2/s)						Mittelwert $D \pm s$ 10^8 (cm^2/s)
I(ne,b)	3,15	3,15	3,53	2,69	3,55	2,42	3,16 ± 0,33
II(e,b)	3,25	3,47	2,92	2,92	3,25	2,69	3,08 ± 0,29
III(ne,nb)	2,69	2,06	2,69	2,06	2,36	2,47	2,39 ± 0,28
IV(e,nb)	2,92	2,47	2,47	2,60	2,79	2,79	2,67 ± 0,19
V(ne,nb)	2,06	2,47	2,06	2,16	2,47	2,92	2,35 ± 0,33

Tab. 58: D_M-Werte von 0,2%-igen Vaselin-Lösungssalben, die 6 Monate in ihren Freisetzungsschalen lagerten (=A) und Salben, die nach 6 Monaten vor Freisetzungsbeginn in ihre Schalen eingestrichen wurden (=B)

Zubereitung/ Lagerungs-art	Diffusionskoeff. D_M 10^8 (cm^2/s)						Mittelwert $D \pm s$ 10^8 (cm^2/s)
III/A	1,30	1,10	1,02	1,18	1,20	1,04	1,14 ± 0,11
III/B	1,88	1,66	1,84	1,73	2,15	1,95	1,87 ± 0,17
V/A	1,05	1,08	1,29	1,40	1,16	1,02	1,17 ± 0,15
V/B	2,29	2,48	2,15	2,15	2,23	2,27	2,26 ± 0,12

Signifikanzprüfung: Unterschiedliche Scherbelastung beim Einstreichen in die Petrischale

F-Test:		Signifikanzschwelle
1) zwischen III/A u. III/B	: F = 2,39	5,05
2) zwischen V/A und V/B	: F = 1,56	5,05

t-Test:		Signifikanzschwelle
1) zwischen III/A u. III/B	: t = 8,83	2,57
2) zwischen V/A und V/B	: t = 13,90	

Tab. 59: Prüfung der Varianzhomogenität der D_M-Werte zu verschiedenen Lagerzeiten, Test nach Hartley (123)

Lagerung (Wochen)	$F_{max} = s^2_{max}/s^2_{min}$	Signifikanzschwelle $F_{(5;5;0,05)}$
0	6,66	16,3
1	6,53	
6	5,36	
12	3,02	

Tab. 60: ANOVA-Tafel für D_M in 0,2%-igen Vaselin-Lösungssalben frisch nach Herstellung

	Summe der Abweichungsquadrate	Zahl der Freiheitsgrade	Varianz	F-Wert
zw.d.Zub.	16,0437	4	4,0109	6,048
in.d.Zub.	16,5776	25	0,6631	
Gesamt	32,6213	29		

$F_{(4;25;0,05)} = 2,76$

Die D_M-Werte der frisch hergestellten, blutenden bzw. nicht blutenden Salben gehören nicht zu einer Grundgesamtheit.

Tab. 61: ANOVA-Tafel für D_M in 0,2%-igen Vaselin-Lösungssalben nach einer Woche Lagerung

	Summe der Abweichungsquadrate	Zahl der Freiheitsgrade	Varianz	F-Wert
zw.d.Zub.	23,5836	4	5,8959	65,272
in.d.Zub.	2,2582	25	0,0903	
Gesamt	25,8418	29		

$F_{(4;25;0,05)} = 2,76$

Die D_M-Werte der 1 Woche gelagerten, blutenden bzw. nicht blutenden Salben gehören nicht zu einer Grundgesamtheit.

Tab. 62: ANOVA-Tafel für D_M in 0,2%-igen Vaselin-Lösungssalben nach 6 Wochen Lagerung

	Summe der Abweichungsquadrate	Zahl der Freiheitsgrade	Varianz	F-Wert
zw.d.Zub.	5,6589	4	1,4147	15,361
in.d.Zub.	2,3025	25	0,0921	
Gesamt	7,9614			

$F_{(4;25;0,05)} = 2,76$

Die D_M-Werte der 6 Wochen gelagerten, blutenden bzw. nicht blutenden Salben gehören nicht zu einer Grundgesamtheit.

Tab. 63: ANOVA-Tafel für D_M in 0,2%-igen Vaselin-Lösungssalben nach 12 Wochen Lagerung

	Summe der Abweichungsquadrate	Zahl der Freiheitsgrade	Varianz	F-Wert
zw.d.Zub.	3,4228	4	0,8557	10,165
in.d.Zub.	2,1046	25	0,0842	
Gesamt	5,5274			

$F_{(4;25;0,05)} = 2,76$

Die D_M-Werte der 12 Wochen gelagerten, blutenden bzw. nicht blutenden Salben gehören nicht zu einer Grundgesamtheit.

2.3 Penetrometerwerte in Vaselin-Lösungssalben

Tab. 64: Penetrometerwerte unterschiedlich lang gelagerter 0,2%-iger Vaselin-Lösungssalben

Lagerung (Tagen)	Penetrationseinheiten (1/10 mm)				Mittelwerte ±s (1/10 mm)
0	410	345	400	380	348 ± 34
	345	300	316	335	
	305	350	345	345	
	345	340	315	390	
5	249	225	220	260	243 ± 16
	230	230	249	248	
	270	229	269	245	
	249	229	249	243	
14	100	120	115	118	120 ± 15
	140	139	127	120	
	106	108	120	140	
	100	140	106	120	

2.4 Diffusionskoeffizienten in Suspensionssalben

Tab. 65: D_M-Werte in Vaselin-Suspensionssalben unterschiedlicher Konzentration (32 °C)

* : 3 Monate Lagerung vor Freisetzung
4,5% : standardisierte Scherung vor Freisetzung

Konzentration c_o (%)	Diffusionskoeff. D_M 10^7 (cm^2/s)						Mittelwert $D \pm s$ 10^7 (cm^2/s)
0,8	0,36	0,37	0,33	0,36	0,37		0,36 ± 0,02
1,5	0,68	0,71	0,61	0,68	0,63		0,67 ± 0,04
4,5 1,44	1,06	1,13	0,99	1,13	0,99	1,28	1,15 ± 0,16
* 4,5 1,03	1,18	0,87	1,02	1,06	1,03	1,03	1,03 ± 0,10
20,0	0,62	0,60	0,54	0,58	0,58		0,58 ± 0,03
43,0	0,66	0,64	0,58	0,64	0,61		0,62 ± 0,03

Signifikanzprüfung: Partikelgröße bei standardisierter Scherung

F-Test:	Signifikanzschwelle
zwischen $D_{4,5\%}$ und $D_{*4,5\%}$: F = 2,59	5,05

t-Test:	
zwischen $D_{4,5\%}$ und $D_{*4,5\%}$: t = 1,56	2,57

Tab. 66: ANOVA-Tafel der Kovarianzanalyse für den Einfluß der Dicke der Steuerzone d auf D_M in Vaselin-Laminaten

	Summe der Abweichungs-quadrate	Zahl der Freiheits-grade	Varianz
x-Quadrate			
zw.d. Laminaten	671,50	4	167,86
in.d. Laminate	2492	10	249,20
Gesamt	3163,50		
xy-Prod.			
zw.d. Laminaten	-2,84	4	0,71
in.d. Laminate	4,17	10	0,41
Gesamt	1,33		
y-Quadr.			
zw.d. Laminaten	0,08	4	0,02
in.d. Laminate	0,33	10	0,03
Gesamt	0,42		
y-Schätzw.			
zw.d. Laminaten	0,09	4	0,02
in.d. Laminate	0,32	9	0,04
Gesamt	0,41		

Signifikanzprüfung: Einfluß von d auf D_M

Para-meter	Freiheitsgrade Zähler	Nenner	F-Wert	Signifikanz-schwelle
d	4	10	0,67	3,48
D_{eff}	4	10	0,63	3,48
ber. D_{eff}	4	9	0,63	3,63

Die Schwankungen der D_M-Werte in Vaselin-Laminaten werden nicht durch die Streuung der Steuerzonendicken hervorgerufen

3. Polyethylen-Paraffin-Gel

3.1 Diffusionskoeffizienten in-Lösungssalben

Tab. 67: D_M-Werte in 0,2%-igen Polyethylen-Paraffin Lösungssalben nach unterschiedlichen Lagerdauern (32 °C)

Lagerdauer	Diffusionskoeff. D_M 10^7 (cm^2/s)						Mittelwert $\bar{D} \pm s$ 10^7 (cm^2/s)
ungelagert	1,75	1,83	1,69	1,77	1,71	1,80	1,76 ± 0,05
1 Tag	1,77	1,83	1,73	1,74	1,68	1,73	1,75 ± 0,05
1 Woche	1,69	1,78	1,77	1,64	1,77	1,83	1,75 ± 0,07
2 Wochen	1,71	1,83	1,83	1,68	1,77	1,71	1,76 ± 0,07

Tab. 68: D_M-Werte in 0,3%-igen Polyethylen-Paraffin-Lösungssalben nach unterschiedlichen Lagerdauern (32 °C)

Lagerdauer	Diffusionskoeff. D_M 10^7 (cm^2/s)				Mittelwert $D \pm s$ 10^7 (cm^2/s)
ungelagert	1,73	1,73	1,81	1,75	1,76 ± 0,04
14 Tage	1,80	1,83	1,80	1,85	1,82 ± 0,03
	1,70	1,79	1,84	1,82	1,79 ± 0,06
1,5 Jahre	1,60	1,83	1,71	1,84	1,75 ± 0,11
	1,62	1,69	1,83	1,68	1,71 ± 0,09
	1,78	1,69	1,88	1,67	1,76 ± 0,10
2 Jahre	1,79	1,66	1,70	1,76 1,71	1,72 ± 0,05

Varianzhomogenität, Test nach Hartley: Signifikanzschwelle

1) gelagerte 0,2%-Salben: F_{max} = 1,96 13,7
2) gelagerte 0,3%-Salben: F_{max} = 13,44

Tab. 69: ANOVA-Tafel für D_M in 0,2%-igen Polyethylen-Paraffin-Lösungssalben nach unterschiedlichen Lagerungsdauern (32 °C)

	Summe der Abweichungsquadrate	Zahl der Freiheitsgrade	Varianz	F-Wert
zw.d. Salben	0,0006	3	0,0002	0,06
in.d. Salben	0,0715	20	0,0036	
Gesamt	0,0721	23		

Signifikanzprüfung: Lagerung

$F_{(3;20;0,05)} = 3,09$

Die D_M-Werte der unterschiedlich lang gelagerten 0,2%-igen Polyethylen-Paraffin-Lösungssalben gehören zu einer Grundgesamtheit.

Tab. 70: ANOVA-Tafel für D_M in 0,3%-igen Polyethylen-Paraffin-Lösungssalben nach unterschiedlichen Lagerungsdauern (32 °C)

	Summe der Abweichungsquadrate	Zahl der Freiheitsgrade	Varianz	F-Wert
zw.d. Salben	0,0327	5	0,0065	1,23
in.d. Salben	0,1216	23	0,0053	
Gesamt	0,1543	28		

Signifikanzprüfung: Lagerung

$F_{(3;20;0,05)} = 2,64$

Die D_M-Werte der unterschiedlich lang gelagerten 0,3%-igen Polyethylen-Paraffin-Lösungssalben gehören zu einer Grundgesamtheit.

3.2 Diffusionskoeffizienten in Suspensionssalben

Tab. 71: D_M-Werte in 4%-igen Polyethylen-Paraffin-Suspensionssalben nach unterschiedlichen Lagerungsdauern (32 °C)

Lagerung (Wochen)	Diffusionskoeff. D_M 10^7 (cm^2/s)						Mittelwert $D \pm s$ 10^7 (cm^2/s)
2	1,94	1,94	1,81	1,79	1,79	1,83	1,85 ± 0,07
4	1,91	1,79	1,87	1,85	1,73	1,73	1,81 ± 0,08
12	1,95	1,79	1,71	1,82	1,75	1,85	1,81 ± 0,08

Varianzhomogenität, Test nach Hartley: Signifikanzschwelle

gelagerte 4%-Salben: F_{max} = 1,96 10,8

Tab. 72: ANOVA-Tafel für D_M in 4%-igen Polyethylen-Paraffin-Suspensionssalben nach unterschiedlichen Lagerungsdauern (32 °C)

	Summe der Abweichungsquadrate	Zahl der Freiheitsgrade	Varianz	F-Wert
zw.d. Salben	0,0056	2	0,0028	0,48
in.d. Salben	0,0890	15	0,0059	
Gesamt	0,0947	17		

Signifikanzprüfung: Lagerdauer

$F_{(2;15;0,05)} = 3,68$

Die D_M-Werte der unterschiedlich lang gelagerten Polyethylen-Paraffin-Suspensionssalben gehören zu einer Grundgesamtheit.

3.3 Vergleich der Diffusionskoeffizienten in Lösungs- und Suspensionssalben

1) Lösungsalben: $D = 1{,}75 \cdot 10^{-7}$ (cm^2/s), s = 0,066, n = 53
2) Suspensionssalben: $D = 1{,}83 \cdot 10^{-7}$ (cm^2/s), s = 0,075, n = 18

Signifikanzprüfung: gleicher Diffusionskoeffizient in Lösungs- und Suspensionssalben

F-Test:	Signifikanzschwelle
F = 1,29	2,0446

t-Test:	
t = 8,82	2,052

Der festgestellte Unterschied von 0,08 ist ohne praktische Bedeutung. Daher wird aus allen D_M-Werten ein gemeinsamer 95%-Vertrauensbereich gebildet:

95%-V.B. für D_M in Polyethylen-Paraffin-Gelen:

$D = 1{,}79 \cdot 10^{-7}$ (1,76 - 1,82) (cm^2/s)

3.4 Diffusionskoeffizienten in füllstoffhaltigen Salben

Tab. 73: D_{eff}-Werte in 0,2%-igen Polyethylen-Paraffin-Lösungssalben mit unterschiedlichem Gehalt an Füllstoff (32 °C)

Gehalt Füllstoff (%) V/V	Diffusionskoeff. D_{eff} 10^7 (cm^2/s)						Mittelwert $\bar{D} \pm s$ 10^7 (cm^2/s)
3,25	1,86	1,83	1,72	1,69	1,75	1,69	1,76 ± 0,07
11,47	1,44	1,48	1,48	1,49			1,47 ± 0,02
23,20	1,02	0,97	0,95	0,95			0,97 ± 0,03
44,70	0,35	0,39	0,39	0,43			0,39 ± 0,03

Signifikanzprüfung: Einfluß wachsender Füllstoffkonzentrationen auf D_{eff} in Lösungssalben:

F-Test:		Signifikanzschwelle
1) zwischen $D_{3\%}$ und $D_{11\%}$:	F = 12,25	9,01
2) zwischen $D_{11\%}$ und $D_{23\%}$:	F = 2,25	9,28
3) zwischen $D_{23\%}$ und $D_{44\%}$:	F = 1,19	9,28
t-Test:		
1) zwischen $D_{11\%}$ und $D_{23\%}$:	t = 27,18	2,78
3) zwischen $D_{23\%}$ und $D_{44\%}$:	t = 27,81	

Tab. 74: D_M-Werte in 4%-igen Polyethylen-Paraffin-Suspensionssalben mit unterschiedlichem Gehalt an Füllstoff (32 °C)

Gehalt Füllstoff (%) V/V	Diffusionskoeff. D_{eff} 10^7 (cm^2/s)						Mittelwert $\bar{D} \pm s$ 10^7 (cm^2/s)
3,25	1,76	1,87	1,70	1,73	1,76	1,76	1,75 ± 0,06
11,47	1,41	1,45	1,45	1,54	1,49	1,47	1,41 ± 0,04
23,20	1,07	1,10	1,09	1,14	1,05	1,18	1,07 ± 0,05
44,70	0,40	0,42	0,43	0,42	0,50	0,48	0,41 ± 0,04

Signifikanzprüfung: Einfluß wachsender Füllstoffkonzentrationen auf D_{eff} in Suspensionssalben:

F-Test:		Signifikanzschwelle
1) zwischen $D_{3\%}$ und $D_{11\%}$:	F = 2,25	5,05
2) zwischen $D_{11\%}$ und $D_{23\%}$:	F = 1,56	
3) zwischen $D_{23\%}$ und $D_{44\%}$:	F = 1,56	
t-Test:		
1) zwischen $D_{3\%}$ und $D_{11\%}$:	t = 13,24	2,57
2) zwischen $D_{11\%}$ und $D_{23\%}$:	t = 15,30	
3) zwischen $D_{23\%}$ und $D_{44\%}$:	t = 30,86	

Signifikanzprüfung: Gleichartigkeit der Beeinflussung von D_{eff} in Lösungs- und Suspensionssalben

F-Test:		Signifikanzschwelle
1) 3,25%	: F = 1,36	5,05
2) 11,47%	: F = 4,00	
3) 23,20%	: F = 2,77	
4) 44,70%	: F = 1,77	

t-Test:		
1) 3,25%	: t = 0,26	2,57
2) 11,47%	: t = 0	
3) 23,20%	: t = 3,55	
4) 44,70%	: t = 2,16	

4. Diffusionskoeffizienten in Silgel 601^R

Tab. 75: D_M-Werte in Silgel 601^R-Lösungsmatices nach unterschiedlichen Lagerungsdauern Woche Lagerung (32 °C)

* : 1 Woche Lagerung, füllstofffrei
\+ : 3 Wochen Lagerung, füllstofffrei
o : 2 Monate Lagerung, 59% Füllstoff

Konzentration		Diffusionskoeff. D_M 10^7 (cm^2/s)					Mittelwert $\bar{D} \pm s$ 10^7 (cm^2/s)
*	4,62	0,90	1,06	1,40	1,13	1,28	1,15 ± 0,02
+	3,40	0,92	0,88	0,86	0,70	0,97	0,87 ± 0,01
o	4,62	1,14	1,13	0,90	0,95		1,03 ± 0,01

Signifikanzprüfung: Einfluß der unterschiedlichen Lagerungszeiten

F-Test:		Signifikanzschwelle
1) zwischen D_* und D_+	F = 4,00	6,39
2) zwischen D_+ und D_o	F = 1,44	6,59

t-Test:		
1) zwischen D_* und D_+	t = 2,98	2,78
2) zwischen D_+ und D_o	t = 32,00	

Tab. 76: D_M-Werte in Silgel 601^R-Suspensionsmatrices nach unterschiedlichen Lagerungsdauern (32 °C)

Lagerung (Mon)	Konzentration (mg/cm^3)	Diffusionskoeff. D_M 10^8 (cm^2/s)					Mittelwert $\bar{D} \pm s$ 10^8 (cm^2/s)
0,5	242,1	10,30	10,10				
0,5	354,1	12,30					
3	93,3	2,56	3,28	2,80	2,85	2,76	2,85 ± 0,26
1	122,6	4,68	5,75	4,80	4,60	4,17	4,80 ± 0,58
6	152,1	4,90	6,60	4,46	5,04	4,80	5,16 ± 0,83
3	242,6	4,64	5,50	5,60	5,50	5,61	5,37 ± 0,41
2	354,1	6,20	5,62	5,64	4,80	5,00	5,45 ± 0,56
2	374,5	4,90	4,80	4,90	4,40	4,05	4,61 ± 0,37

Varianzhomogenität, Test nach Hartley:	Signifikanzschwelle
F_{max} = 9,92	29,5

Tab. 77: ANOVA-Tafel für D_M in Silgel 601^R-Suspensionsmatrices nach unterschiedlichen Lagerungsdauern (32 °C)

	Summe der Abweichungsquadrate	Zahl der Freiheitsgrade	Varianz	F-Wert
zw.d. Matrices	23,3314	5	4,6663	16,23
in.d. Matrices	6,9003	24	0,2875	
Gesamt	30,2318			

$F_{(5;24;0,05)} = 2,62$

Die D_M-Werte der unterschiedlich lang gelagerten Silgel^R-Suspensionsmatrices gehören nicht zu einer Grundgesamtheit.

Tab. 78: ANOVA-Tafel für D_M in Silgel 601^R-Suspensionsmatrices nach unterschiedlichen Lagerungsdauern (32 °C) ohne die D_M-Werte der 9,3%-igen Matrices

	Summe der Abweichungsquadrate	Zahl der Freiheitsgrade	Varianz	F-Wert
zw.d. Matrices	2,6407	4	0,6602	1,994
in.d. Matrices	6,6207	20	0,3310	
Gesamt	9,2615			

$F_{(4;20;0,05)} = 2,87$

Die D_M-Werte der unterschiedlich lang gelagerten Silgel^R-Suspensionsmatrices ohne die D_M-Werte der 9,3%-igen Suspensionsmatrices gehören zu einer Grundgesamtheit.

Tab. 79: D_M-Werte in Silgel 601^R-Lösungsmatrices, hergestellt nach Methode B (=Beladen eines Polymerisates in einer alkalischen Bupranolol-Donatorlösung) (32 °C)

Konzentration c_o (mg/cm^3)	2,83	2,90	3,38	3,77	3,90
Diffusionsk. $D_M \cdot 10^{-8}$ (cm^2/s)	4,95	5,16	3,86	5,45	4,34

Tab. 80: ANOVA-Tafelfür D_M in Silgel 601^R-Suspensions- und Lösungsmatrices (nach Methode B) (32 °C)

	Summe der Abweichungsquadrate	Zahl der Freiheitsgrade	Varianz	F-Wert
zw.d. Matrices	2,6407	4	0,6602	1,994
in.d. Matrices	6,6207	20	0,3310	
Gesamt	9,2615			

$F_{(4;20;0,05)} = 2,87$

Die Diffusionskoeffizienten der nach Methode B hergestellten Silgel^R-Lösungsmatrices und der gelagerten Silgel^R-Suspensionsmatrices gehören zu einer Grundgesamtheit.

Diffusionskoeffizient für Bupranolol in Silgel 601^R :
$D = 5,02 \cdot 10^{-8}$ (cm^2/s) (95%-Vertrauensbereich: 4,79- 5,25)

5. Diffusionskoeffizienten in Silastic^R 382

Tab: 81: D_M-Werte in Silastic^R-Lösungsmatrices (nach Methode B hergestellt) (32 °C)

Konzentration c_o (mg/cm^3)	0,80	1,05	1,52	1,80	2,15
Diffusionsk. $D_M \cdot 10^{-7}$ (cm^2/s)	3,90	4,00	3,76	3,95	3,86

Tab. 82: D_M-Werte in Silastic^R-Suspensionsmatricesnach unterschiedlichen Lagerungsdauern (32 °C)

Lagerung (Mon)	Konzentration (mg/cm^3)	Diffusionskoeff. D_M 10^7 (cm^2/s)					Mittelwert $\bar{D} \pm s$ 10^7 (cm^2/s)
0,5	83,06	7,03	7,30	6,70	7,10	7,05	7,04 ± 0,22
6	106,5	3,90	3,75	3,84	3,85	3,96	3,86 ± 0,08
3	123,8	3,80	3,40	3,75	3,85	3,72	3,80 ± 0,07
3	330,0	4,00	4,10	3,80	3,88	3,72	3,92 ± 0,13

Varianzhomogenität, Test nach Hartley:		Signifikanzschwelle
Silastic^R-Suspensionsmatrices (Lagerung mindestens 3 Monate):	F = 3,45	15,5

Tab. 83: ANOVA-Tafel für D_M in gelagerten Silastic^R-Suspensionsmatrices, Lagerung mindestens 3 Monate (32 °C)

	Summe der Abweichungsquadrate	Zahl der Freiheitsgrade	Varianz	F-Wert
zw.d. Matrices	0,0313	2	0,0156	1,640
in.d. Matrices	0,1147	12	0,0955	
Gesamt	0,1460			

$F_{(2;12;0,05)} = 3,89$

Signifikanzprüfung: D_M-Werte der nur 14 Tage und D_M-Werte der mindestens 3 Monate gelagerten Suspensionsmatrices

F-Test	Signifikanzschwelle
F = 1,93	6,39
t-Test	
t = 26,58	2,78

Tab. 84: ANOVA-Tafel für D_M in Silastic^R-Suspensions- und Lösungsmatrices (nach Methode B) (32 °C)

	Summe der Abweichungs-quadrate	Zahl der Freiheits-grade	Varianz	F-Wert
zw.d. Matrices	0,0357	3	0,0189	1,284
in.d. Matrices	0,1481	16	0,0926	
Gesamt	0,1839			

$F_{(3;16;0,05)} = 3,24$

Die D_M-Werte der nach Methode B hergestellten Silastic^R-Lösungsmatrices und der gelagerten Silastic^R-Suspensionsmatrices gehören zur gleichen Grundgesamtheit.

Diffusionskoeffizient für Bupranolol in Silastic^R:

$D_M = 3,87 \cdot 10^{-7}$ (cm^2/s) (95%-V.B.: 3,82 - 3,92 $\cdot 10^{-7} cm^2/s$)

6. Verteilungskoeffizienten

Tab. 85: V_K-Werte für Bupranolol zwischen Vaselin und 0,1-N-NaOH bei unterschiedlichen Donatorkonzentrationen (32 °C)

Konzentration 10^4 (mol/l)	Verteilungskoeffizienten					Mittelwert ± s
0,10	35,11	33,50	37,14	29,08	30,30	28,88 ± 3,3
0,90	29,30	32,10	33,50	33,50	32,95	30,51 ± 1,8
1,30	40,00	35,10	33,00	29,95	29,90	33,59 ± 4,2
1,85	31,70	32,70	39,50	37,45	35,16	35,30 ± 3,2
2,59	35,93	38,47	40,15	34,20	37,15	36,68 ± 2,4

Varianzhomogenität, Test nach Hartley: Signifikanzschwelle

F_{max} = 5,44 20,6

Tab. 86: ANOVA-Tafel für V_K-Werte von Bupranolol zwischen Vaselin und 0,1-N-NaOH (32 °C)

	Summe der Abweichungsquadrate	Zahl der Freiheitsgrade	Varianz	F-Wert
zw.d.Konzentr.	77,7148	4	19,4287	2,0414
in.d.Konzentr.	190,3457	20	9,5172	
Gesamt	268,0606			

$F_{(4;20;0,05)} = 2,87$

Die V_K-Werte für Bupranolol zwischen Vaselin und o,1-N-NaOH bei unterschiedlichen Donatorkonzentrationen gehören zu einer Grundgesamtheit.

Tab. 87: V_K-Werte für Bupranolol zwischen Plastibase^R und 0,1-N-NaOH bei unterschiedlichen Donatorkonzentrationen (32 °C)

* : Messung in 5cm-Küvetten

	Konzentration 10^4 (mol/l)	Verteilungskoeffizienten					Mittelwert ± s
*	0,18	63,59	58,93	66,28	61,67	63,09	62,71 ± 2,7
	0,26	55,01	42,36	52,33	52,13	50,42	50,45 ± 4,8
	1,80	49,39	60,18	53,58	52,88	53,79	53,96 ± 3,9
*	2,58	65,80	39,51	66,28	61,67	63,09	58,68 ± 11

Varianzhomogenität, Test nach Hartley: Signifikanzschwelle

$F_{max} = 7,95$ 15,5

Tab. 88: ANOVA-Tafel für V_K-Werte (1 cm Küvetten) von Bupranolol zwischen Plastibase^R und 0,1-N-NaOH (32 °C)

	Summe der Abweichungs-quadrate	Zahl der Freiheits-grade	Varianz	F-Wert
zw.d.Konzentr.	165,5742	2	82,7871	1,612
in.d.Konzentr.	616,2500	12	51,3542	
Gesamt	781,8243			

$F_{(2;12;0,05)} = 3,89$

Die V_K-Werte für Bupranolol zwischen Plastibase^R und 0,1-N-NaOH (Gehaltsbestimmung in 1 cm Küvetten) gehören zu einer Grundgesamtheit.

Tab. 89: V_K-Werte für Bupranolol zwischen Silgel 601^R und 0,1-N-NaOH bei unterschiedlichen Donatorkonzentrationen (32 °C)

* : Messung in 5cm-Küvetten

Konzentration · 10^4 (mol/l)	Verteilungskoeffizienten					Mittelwert ± s
* 0,18	171,4	181,1	195,1	137,8	185,7	174,2 ± 22
* 0,33	168,2	187,2	219,0	219,0	212,9	201,2 ± 23
0,26	134,9	151,9	140,1	132,1	122,3	136,3 ± 11
1,48	131,1	134,4	131,6	146,5	149,2	138,6 ± 9
1,80	157,4	149,1	134,5	141,4	132,4	142,9 ± 10
2,58	139,4	126,7	126,7	142,3	134,4	133,9 ± 7

Varianzhomogenität, Test nach Hartley: Signifikanzschwelle

$F_{(max)} = 2,47$ 20,6

Tab. 90: ANOVA-Tafel für V_K-Werte von Bupranolol zwischen Silgel 601^R und 0,1-N-NaOH ohne die mit 5cm-Küvetten bestimmte Werte (32 °C)

	Summe der Abweichungs-quadrate	Zahl der Freiheits-grade	Varianz	F-Wert
zw.d.Konzentr.	224,625	3	74,875	0,85
in.d.Konzentr.	1410,406	16	88,150	
Gesamt	1635,031			

$F_{(3;16;0,05)} = 3,24$

Die bei unterschiedlichen Donatorkonzentrationen bestimmten V_K-Werte für Bupranolol zwischen Silgel^R und 0,1-N-NaOH (Gehaltsbestimmung in 1 cm Küvetten) gehören zur gleichen Grundgesamtheit.

E Experimenteller Teil

I. Physikalisch-chemische Eigenschaften von Bupranolol

1. Schmelzpunkt, Reinheit

Die Schmelzpunkte von Bupranolol bzw. Bupranololhydrochlorid werden in dem Schmelzpunkt-Bestimmungs-Apparat MF-370 (Gallenkamp, GB-London) bei einer Aufheizrate von 1 °C pro Minute bestimmt.

Bupranolol : 75 °C
B.hydrochlorid: 223 °C

Mit dem registrierendem Differentialkalorimeter DSC-2 (Perkin Elmer, Überlingen) wird der Wert für die Base überprüft. Bei einer Aufheizrate von 10 °C wird ein Schmelzpunkt von 77 °C gemessen.*

Die Reinheit von Bupranolol wird durch Hochdruckflüssigchromatographie HPLC (Hewlett Packard, Typ 1082 A, Frankfurt) geprüft. Gegenstand der Untersuchung ist die reproduzierbare Auftrennung einer vorgegebenen Basen-Salz Mischung in seine Komponenten sowie der Vergleich der getrennten Komponenten-Chromatogramme mit denen der Einzelsubstanzen.

---

* Bei Herrn Döring von Perkin Elmer bedanke ich mich für die Durchführung der Messung.

In einem 50:50 Wasser-Methanol-Fließmittelgemisch erhält man gut reproduzierbar pro Substanz einen Peak (Rt = 1,43 min für Bupranolol, Rt = 1,94 min für Bupranololhydrochlorid, Säule : Lichrosorb RP 8 mit 0,01 mm mittlerem Korndurchmesser; externer Standard, Bupranolol in Fließmittel gelöst). Die gleichen Werte ergeben sich bei Auftrennung eines Basen-Salz Gemisches, so daß nichts auf eine Verunreinigung der Substanzen schließen läßt.

Im Gegensatz dazu führt die Chlorid-Grenzwertbestimmung nach dem Arzneibuch zu einer signifikanten Trübung, wie auch die Beilsteinprobe positiv ausfällt.

2. Analytik

Bupranolol zeigt ein vom pH-Wert unabhängiges UV-Absorptionsspektrum mit zwei Maxima bei 276 und 283 nm. Sämtliche Gehaltsbestimmungen erfolgen spektralphotometrisch (DMR 10, Zeiss, Oberkochen). In Tab. 91 sind die spezifischen Extinktionskoeffizienten bei der Meßwellelänge λ=276 nm in einigen Lösungsmitteln aufgelistet.

Tab. 91: Spezifische Extinktionskoeffizienten $E_{1cm}^{1\%}$ von Bupranolol am Absorptionsmaximum λ_{max} = 276 nm in verschiedenen Lösungsmitteln (32 °C)

Lösungsmittel	$E_{1cm}^{1\%}$
Wasser	67,82
0,1-N-HCl	68,93
0,1-N-NaOH	69,32
Puffer nach Britton/Robinson pH 7	65,97
Propylenglykol/Wasser (1+9)	65,76
Propylenglykol/0,1-N-HCl (1+9)	66,91
Propylenglykol/0,1-N-NaOH (1+9)	69,16
Propylenglykol/Puffer pH 7	67,62
Paraffin/Isopropanol (1+99)	77,73

2.1 Überprüfung der Störanfälligkeit durch Trägermaterialien

In jeweils 6 Parallelansätzen wird über eine Woche der betreffende Träger Freisetzungsbedingungen unterworfen (100 ml Propylenglykol/Wasser (1+9) bei 100/min des Rührers in dem in IV beschriebenen Gerät). Nennenswerte Extinktionen können bei keinem der vier getesteten Trägermaterialien festgestellt werden, ebenso keine deutlichen pH-Verschiebungen.

2.2 Überprüfung der Störanfälligkeit durch Zinkionen

Das Störpotential von Zinkionen auf die analytische Erfassung von Bupranolol ist insofern von Interesse, als bei einem Teil der Freisetzungen aus Vaselinlaminaten Zinkoxid als Füllstoff fungiert. In zehn Parallelansätzen wird eine $6{,}0 \cdot 10^{-3}$ molare HCl-saure Bupranololllösung über 48 h mit jeweils 0,5 g Zinkoxid geschüttelt. In der anschließenden Gehaltsbestimmung können auf Basis von Eichgeraden, die ohne Zinkoxidzusatz erstellt wurden, $5{,}96 \cdot 10^{-3}$ Mol/l wiedergefunden werden, wodurch eine Beeinflussung der Extinktionsmessung durch Zinkionen verneint werden kann. Außerdem kann nach 48-stündigem Schütteln von Zinkoxid in HCl im Bereich von 260-300 nm keine Extinktion gemessen werden.

3. Stabilität

Lösungen von Bupranolol in 0,1-N-NaOH und 0,1-N-HCl werden bis zu einem Monat bei 32 ^{o}C gelagert. Innerhalb dieser Zeit kann keine Veränderung des Spektrums beobachtet werden.

4. Potentiographische pK_s-Wert Bestimmung

Gerät: Potentiograph E 536, Dosimat E 535, Metrohm, CH-Herisau

Glaselektrode: Typ 405 (Ingold, Frankfurt)

Eichung: Lösungen von Puffertabletten (Merck, Darmstadt) pH 6,9 bzw. pH 9,3; Gegenkontrolle mit Ingold Puffern pH 7,0 und pH 9,1

Ionenstärke: 0,1; Einstellung mit KCl
Temperatur : 32 °C

Im Hauptversuch werden 20 ml einer $3{,}03 \cdot 10^{-3}$ molaren, HCl-sauren Bupranololllösung mit 0,1-N-NaOH titriert, während im Blindversuch die HCl-Vorlage ohne Arzneistoff neutralisiert wird.

5. Löslichkeiten

5.1 Löslichkeit in Wasser

Eingesetzte Lösungen: 0,1-N-HCl (pH 1,2; I = 0,1)
Puffer pH 7 nach Britton/Robinson
Zusammensetzung:
$H_2PO_4^-$: $2{,}62 \cdot 10^{-2}$ mol/l
HPO_4^{2-} : $1{,}00 \cdot 10^{-2}$ mol/l
CH_3COO^- : $2{,}61 \cdot 10^{-2}$ mol/l
H_3BO_3 : $0{,}02 \cdot 10^{-2}$ mol/l
Na^+ : $6{,}25 \cdot 10^{-2}$ mol/l
Ionenstärke: I = 0,0755
KCl : $2{,}45 \cdot 10^{-2}$ mol/l
0,1-N-NaOH (pH 12,9; I = 0,1)

Versuchsdurchführung:
Die Ansätze werden bei 32 °C 1 Woche gerührt (Magnetrührer IKA Mini MR, Janke & Kunkel, Staufen). Die Probenentnahme erfolgt durch eine vortemperierte Glasfritte G3, anschließend wird der Gehalt spektralphotometrisch bestimmt und im Ansatzgefäß der pH-Wert der Suspension gemessen (Digital-pH-Meter Typ 644, Knick, Berlin; Glaselektrode, Typ 405, Ingold, Frankfurt). Die Basallöslichkeit in 0,1-N-NaOH wird in 6 Parallelversuchen bestimmt (c_{so} = $2{,}84 \cdot 10^{-4}$ mol/l).

5.2 Löslichkeit in Propylenglykol/Wasser-Gemischen

Im Zuge der Voruntersuchungen auf einen geeigneten, möglichst hydrophilen Akzeptor wurden vor allen Dingen Propylenglykol/Wasser-Gemische auf ihre Verwendbarkeit hin untersucht. In Tab. 92 sind die ermittelten Sättigungslöslichkeiten aufgelistet:

Tab. 92: Sättigungslöslichkeiten von Bupranolol in Propylenglykol/Wasser-Gemischen bei 32 °C

Anteil Propylenglykol	c_s (mg/cm^3)
10%	3,8
20%	5,7
30%	7,6
40%	8,9

5.3 Löslichkeit in flüssigem Paraffin

Die Bestimmung der Löslichkeit in dünnflüssigem Paraffin liefert eine Vergleichsmöglichkeit mit der über den Verteilungskoeffizienten bestimmten Löslichkeit in Vaselin oder Plastibase^R.

6 Parallelansätze werden eine Woche lang bei 32 °C gerührt und dann kuzzeitig auf einer Zentrifuge (Varifuge, Heraeus Christ, Osterrode)geschleudert. Nach

dem erneuten Erwärmen auf 32 °C im Wasserbad wird aus der klaren Paraffinlösung über dem Sediment mit einer vortemperierten G3-Fritte gesättigte Paraffinlösung abpipettiert. Nach Verdünnen mit Isopropanol kann der Gehalt spektralphotometrisch bestimmt werden. Die Sättigungslöslichkeit für Bupranolol in dünnflüssigem Paraffin beträgt bei 32 °C 4,08 mg/cm^3 (95%-Vertrauensbereich 3,84 bis 4,31 mg/cm^3, n=18).

5.4 Löslichkeit in Salbengrundlagen bzw. Siliconen

Gleichgewichtsverfahren (87)

Eine möglichst dünne Schicht der jeweiligen Grundlage wird mit 50 cm^3 einer alkalischen Bupranololllösung überschichtet und gleichzeitig als Kontrolle ein Blindwert angesetzt. Bupranolol diffundiert nun bis zum Verteilungsgleichgewicht in die Grundlage, was spektralphotometrisch verfolgt wird. Der Verteilungskoeffizient wird nach Gl. 33 berechnet, f wird als 1 angenommen. Grundsätzlich werden V_K-Werte bei mehreren Donatorkonzentrationen ermittelt. In Abhängigkeit von der Dicke der vorgelegten Salbenschicht dauert die V_K-Bestimmung bis zu einem Monat.

Quantitative Differentialdialyse (48)

Hierbei wird in mehreren Parallelansätzen eine Lösungssalbe vorgegeben und mit unterschiedlichen Konzentrationen alkalischer Bupranololllösungen überschichtet. Bei ständigem Rühren der wäßrigen Phase diffundiert jetzt Bupranolol aus der Salbe heraus oder in die Salbe hinein, je nachdem in welcher Richtung sich das Verteilungsgleichgewicht einstellt.

Bereits nach kurzer Zeit kann durch Auftragung der Konzentrationsdifferenzen in der wäßrigen Phase gegen die Ausgangskonzentrationen der Schnittpunkt der so erzeugten Geraden mit der X-Achse bestimmt werden. Definitionsgemäß gibt dieser Punkt diejenige Konzentration in der alkalische Lösung an, bei der Gleichgewicht mit der vorgelegten Salbenkonzentration herrscht.

6. Dichte

Zur Vorbereitung der eigentlichen Dichtebestimmung werden 4,8g Bupranolol mit 100 ml Cyclohexan 48 h geschüttelt. Anschließend wiegt man etwa 5g Bupranolol in 10-ml-Meßkolben ein und titriert aus einer Feinbürette das Restvolumen des Meßkolbens mit der gesättigten Cyclohexanlösung.
Dichte Bupranolol (32 °C): = 1,244 g/cm^3
(95%-V.B: 1,19 - 1,29 mg/cm^3, n=5)

II. Dichtebestimmungen der Träger und Füllstoffe

1. Füllstoffe und Silicone

Die Dichtebestimmungen erfolgen analog der von Bupranolol. Anstatt Cyclohexan kommt eine 0,1%-ige Na-Laurylsulfatlösung zum Einsatz. Bei den Siliconen wird das jeweilige Polymerisat in dünne Streifen zerschnitten.

Tab. 94: Dichte von Glaskugeln unterschiedlicher Fraktion und der verwendeten Silicone bei (32 °C)

Kugelfraktion (µm) bzw. Silicon	Dichte (mg/cm^3) (95%V.B.,n)
100-110	2,83 (2,77 - 2,89, 10)
max. 20	2,30 (2,16 - 2,44, 10)
Silgel 601^R	1,05 (1,02 - 1,08, 10)
Silastic^R 382	1,07 (1,06 - 1,08, 10)

2. Halbfeste Träger

Wegen der engen Öffnungen der Meßkolben können diese nicht zur Dichtebestimmung von Salbengrundlagen herangezogen werden, da Aufschmelzen vermieden werden soll. Statt dessen gelangt eine Spezialanfertigung eines Meßkolbens zum Einsatz: Das Gerät gleicht einem Meßkolben, der in der Mitte seines Kapazitätsbereiches über einen Schliff in zwei Untereinheiten zerfällt (vergl. Abb. 53). In das Unterteil kann ohne Schwierigkeit das halbfeste Material eingefüllt werden. Das Oberteil endet in einem eng auslaufenden Hals mit Eichmarkierung, der durch einen Stopfen verschlossen werden kann. Über diese Öffnung kann nach Einfüllen der Grundlage und Zusammenstecken der bei-

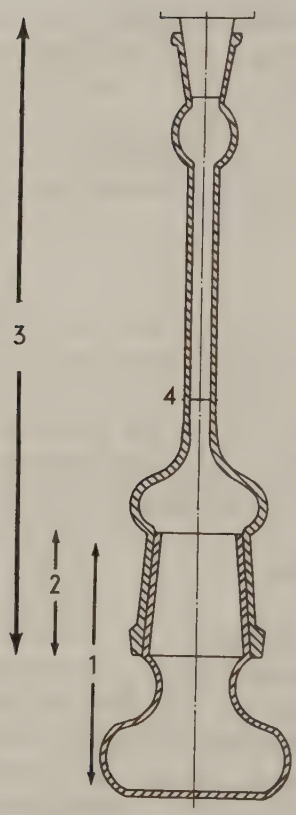


Abb. 53: Gefäß zur Bestimmung der Dichte von halbfesten Trägermaterialien

1 : Unterteil zur Aufnahme der Salbe
2 : Schliff
3 : Oberteil, durch Aufsetzen auf 1 definiertes Volumen für die Titration
4 : Eichmarkierung

den Hälften die Tensidlösung über eine Feinbürette zudosiert werden.

Tab. 94: Dichte von Vaselin und Plastibase^{R} sowie einer füllstoffhaltigen Plastibase^{R}-Grundlage bei 32 °C

Grundlage	Dichte (mg/cm^3) (95%V.B.,n)
Vaselin	0,8711 (0,8711-0,8759, 6)
Plasibase^{R}	0,8553 (0,8396-0,8701, 6)
Plastibase^{R} (+ 23% Glaskugeln)	1,2771 (1,2704-1,2838, 10)

Die füllstoffhaltige Grundlage ist in die Untersuchung miteinbezogen, weil so überprüft werden kann, ob sich die Dichten von Träger und Füllstoff additiv verhalten. Der theoretische Wert für die Dichte der füllstoffhaltigen Grundlage beträgt 1,3139. Der experimentell bestimmte Wert liegt ausreichend nahe an der theoretischen Dichte, zumal die eingearbeitete Luft im theoretischen Wert nicht berücksichtigt ist.

III. Herstellung der Salben bzw. der Matrices und der Laminate

1. Lösungssalben

Kleine Salbenmengen werden durch Einarbeiten der entsprechenden Bupranololrezepturanteile auf die in der Fantaschale vorgelegte Grundlage aufgestreut und 30 Minuten lang mit dem Pistill eingearbeitet. Anschließend erfolgt Temperierung im Trockenschrank (Typ ET 5084 E, Heraeus, Hanau).

1 kg-Ansätze werden in der Misch- und Homogenisiermaschine Multi-Homo (Brogli & Co, CH Allschwil) bei 32 °C hergestellt. Vor Einfüllen in das Gerät wird in einer großen Emaille-Schale der Arzneistoff in der Grundlage vordispergiert.

Zu Vergleichszwecken erfolgt auch Herstellung durch Schmelzen von Grundlage und Arzneistoff bei etwa 77 °C, kurzes Homogenisieren und Abkühlen.

2. Silicon-Lösungsmatrices

Methode A

Zur Herstellung von Lösungsmatrices wird die vorgesehene Bupranololmenge im unvernetzten Silicon (=Komponente A) unter Rühren gelöst. Danach kann durch Zugabe des Katalysators die Polymerisation eingeleitet werden.

Methode B

Zunächst polymerisiert man die Einzelkomponenten. Danach legt man die Vulkanisate in eine alkalische Bupranololllösung ein und wartet im Zuge der Gleichgewichtseinstellung die homogene Beladung des Silicones mit dem Arzneistoff ab.

3. Suspensionssalben/Suspensionsmatrices

Entsprechende Mengen des Arzneistoffes werden in der Grundlage dispergiert und anschließend mindestens 14 Tage bei 32 °C bis zur Einstellung der Sättigungskonzentration in der Salbe mit der Freisetzung gewartet. Ähnliches gilt für die Herstellung von Suspensionsmatrices auf Siliconbasis, bei denen die benötigten Bupranololmengen im unvernetzten Silicon dispergiert und nach Zugabe des Katalysators bei 32 °C mindestens 14 Tage gelagert werden.

4. Herstellung von Bupranololpreßlingen

Prinzipiell lassen sich Bupranololpreßlinge in einer KBr-Presse (Perkin Elmer, Überlingen) herstellen. Für den Einsatz als Reservoir bei Laminaten sind die in dem 13 mm Preßwerkzeug herstellbaren Komprimate zu klein ($F = 0{,}05\ cm^2$). Außerdem ist keine geeignete Freisetzungsform vorhanden, in die der Preßling eingelegt und mit einer entsprechenden Steuerzone überschichtet werden kann.

Daher wird aus einem Rundstahl mit ausreichender

Druckfestigkeit ein Preßwerkzeug geeigneter Dimensionierung angefertigt. Der Unterstempel gleicht einer Petrischale mit 5 mm breitem Auflagerand und 34-mm-Bohrung. Auf den Unterstempel setzt man zur Führung des Oberstempels eine entsprechende Matrize auf. In dieser Anordnung wird das Preßwerkzeug nach Einfüllen des Pulvers in die KBr-Presse eingespannt und definierten Drücken ausgesetzt. Danach entnimmt man dem Werkzeug den Unterstempel und kann jetzt in den durch den Preßvorgang geschaffenen Raum das vorgesehene Material der Steuerzone über dem Komprimat einfüllen. Anschließend kann das so hergestellte Laminat in die Freisetzungsapparatur eingebracht werden.

5. Laminate

Die einfachste Herstellungsmethode für Laminate besteht in der partiellen Freisetzung von Suspensionsmatrices mit anschließender Lagerung. In dieser Zeit stellt sich in der vom Ausmaß der Freisetzung abhängigen Entleerungszone die Sättigungslöslichkeit ein. Man gelangt so zu einem Laminat mit arzneistoffgesättigter, füllstofffreier Steuerschicht. Diese Methode unterliegt insofern einer Beschränkung als keine füllstoffhaltigen oder wirkstofffreien Steuerschichten herstellbar sind.

In Abb. 54 ist eine speziell konstruierte Vorrichtung im Querschnitt dargestellt, die es erlaubt, Reservoir und Steuerschicht aufeinander zu schichten. Das Gerät

ähnelt einer Matrize mit beweglichem Unterstempel und kann für die Herstellung von halbfesten und Siliconlaminaten herangezogen werden. Man füllt zunächst das Reservoir in den Matrizenraum, dessen Füllhöhe an die experimentellen Erfordernisse über die Stellschraube angepaßt werden kann. Bei halbfesten Laminaten wird das Reservoir mit dem Matrizenrand plangestrichen, bei den Siliconlaminaten wird der Matrizenraum mit der katalysierten, arzneistoffhaltigen Komponentenmasse gefüllt und das Ende der Vulkanisation abgewartet. Vor dem Absenken des Matrizenbodens muß die Haftung des Reservoirs an der Matrizeninnenwand z.B. mit einer Rasierklinge unterbunden werden. Erst jetzt läßt sich der Matrizenboden über die Stellschraube entsprechend der gewünschten Dicke der Steuerzone absenken.

Bei halbfesten Trägern wie Vaselin oder Plastibase^{R} kann die für die Steuerschicht vorgesehene Masse nicht direkt in den neu geschaffenen Matrizenraum eingestrichen werden, weil dann die scharfe Zonentrennung zwischen Reservoir und Steuerzone durch den Einstreichvorgang verwischt werden würde. Insbesondere füllstoffreiche Suspensionen führen bei direkten Auftrageversuchen zu unkalkulierbaren Vermengungen zwischen den beiden Zonen.

Zweckdienlich erweist sich vor der Überschichtung des Reservoirs das vorherige Auswalzen der Steuerzone in einer geeigneten Walzform, wie sie in Abb. 55 dargestellt ist. Diese Form ähnelt einer 2mm tiefen Nut mit einer lichten Weite von 10 cm. Die überstehenden

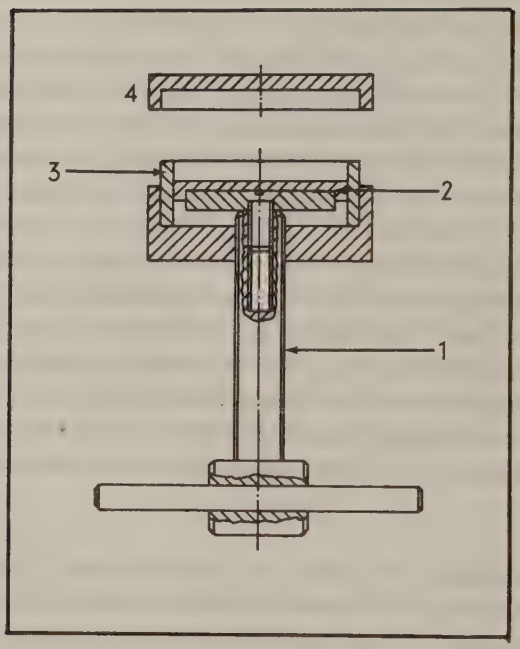


Abb. 54: Querschnitt des Gerätes zur Herstellung von Laminaten

1 : Stellschraube zur Bewegung des Matrizenbodens
2 : beweglicher Matrizenboden
3 : Matrize
4 : Deckel zum Verschluß der Form bzw. zur Aufnahme der Matrize nach Herstellung des Laminates

1 cm breiten Ränder dienen einem Rundholz während des Auswalzens als Lauffläche. Die Haftung zwischen Form und Rundholz einerseits und der Salbengrundlage andererseits wird vermieden, wenn die Masse zwischen zwei feuchten Filtrierpapieren bearbeitet wird. Erhöht man die Anzahl der Filtrierpapiere, so kann eine angestrebte Dicke der Steuerzone mit 2-3% relativer Standardabweichung reproduziert werden.

Vor dem Aufsetzen der ausgewalzten Masse auf das Reservoir entfernt man das obere Filtrierpapier und überschichtet das Reservoir, indem man der Salbe in der Matrize die filtrierpapierfreie Seite zuwendet und behutsam von einer Seite der Matrize auf die andere abrollt. Man kann so Lufteinschlüsse zwischen Reservoir und Steuerzone vermeiden. Zuletzt entfernt man das zweite Filtrierpapier, was wegen der wesentlich höheren Haftung zwischen Steuerzone und Reservoir keine Schwierigkeiten bereitet (Reproduzierbarkeit des Verfahrens: vergl. statistischer Anhang, 2.1).

Im Fall der Siliconlaminate gestaltet sich das Überschichten einfacher, weil die katalysierte Masse der Steuerschicht innerhalb der Topfzeit ausreichend fließfähig bleibt, um den Matrizenraum allmählich auszufüllen. Während der Vulkanisation in der Matrize entweicht praktisch die gesamte durch Einarbeitungsprozesse von Füllstoffen und Katalysator eingerührte Luft.

Bei Einarbeitung von Glaskugeln mit rund 100-110 µm

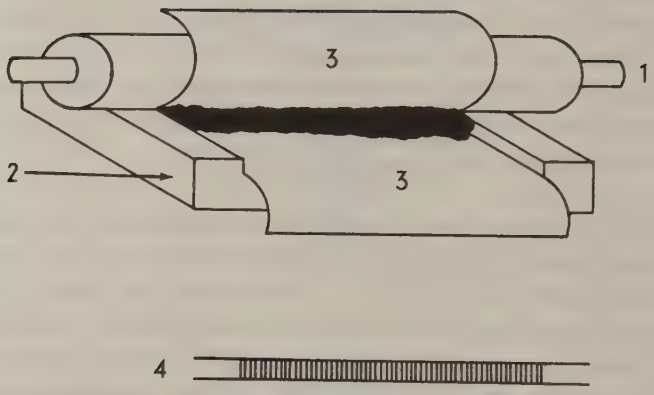


Abb. 55: Vorrichtung zum Auswalzen halbfester Steuerzonen

1 : Rundholz
2 : Walzform
3 : Filtrierpapiere
4 : Ausgewalzte Steuerzone zwischen zwei Filtrierpapieren

Durchmesser kommt es während der Polymerisationsphase zu ausgeprägten Sedimentationserscheinungen. Das in Abb. 54 dargestellte Gerät ist durch einen Deckel verschließbar, so daß die Sedimentation durch Einspannen in ein Überkopf-Umwälzgerät (Mischgerät REAX 2, Heidolph, Kelheim) unter ständiger Umdrehung verhindert wird. Zur Steuerung temperaturabhängiger Polymerisationsgeschwindigkeiten empfiehlt es sich, die Umwälzung im Trockenschrank vorzunehmen.

Alternativ wird auch eine getrennte Polymerisation von Reservoir und Steuerzone durchgeführt wobei anschließend das Laminat durch "Verkleben" der beiden Teile mit etwas Komponentengemisch entsteht.

Die so hergestellten Laminate können in der aus Matrize und Matrizenboden gebildeten Form von der Stellschraube gelöst werden. Anschließend paßt man die Form mit der Unterseite in den oben als Deckel beschriebenen und hier als Schalenboden dienenden Teil ein und kann nun das Laminat in das Freisetzungsgefäß einbringen.

6. Bestimmung der Dicke der Steuerzone

Bei den halbfesten Laminaten kann die Dicke der Steuerzone durch Eintauchen eines Deckgläschens in die ausgewalzte Steuerschicht bestimmt werden. Das Deckgläschen wird dabei in eine Halterung eingespannt, die senkrecht zu der Steuerzone auf und ab bewegt werden kann. Nach dem Eintauchen in die ausgewalzte

Schicht kann die Dicke der am Glas haftenden Masse mikroskopisch bestimmt werden (Mikroskop Standard 14, Zeiss, Oberkochen).

Bei den Siliconlaminaten werden dünne Proben aus der Steuerzone herausgeschnitten und die Querschnittsdikke ebenfalls mikroskopisch gemessen. Eine Kontrolle der mikroskopischen Bestimmung ist möglich, wenn man die aufgetragene Masse über die Dichte in das entsprechende Volumen umrechnet. Nach Division durch die Freisetzungsfläche erhält man die Dicke der vorliegenden Steuerschicht. Sie bestätigt die gefundenen Ergebnisse.

IV. Freisetzungsapparatur

In Abb. 3 ist die aus NS-Kernen und Hülsen (Spezifikation: Schliffhöhe 46 mm, Schliffdurchmesser 60 mm) gefertigte Freisetzungsapparatur im Querschnitt dargestellt. Die Hülse ist zu einem becherglasartigen Unterteil , das Freisetzungsschale und Akzeptor aufnimmt, der Kern zu einem dicht schließendem Oberteil mit zwei Öffnungen umgearbeitet. Diese Bohrungen erlauben den Durchtritt der Rührerachse (Propellerrührer Typ R 1342, Janke & Kunkel, Staufen) und die diskontinuierlichen Probenziehung zur Gehaltsbestimmung. Entsprechende Kunststoffeinsätze dichten die Öffnungen ab. Als Rührerantrieb dient ein Rührwerk (IKA

Rührwerk RW 18, Janke & Kunkel, Staufen), das stufenlose Drehzahlregulierung zwischen 20 und 2000/min zuläßt. Die jeweils eingestellte Drehzahl wird über einen Hand-Drehzahlmesser (Hasler, CH-Bern) gegenkontrolliert bzw. geregelt.

Auf den Einsatz einer trennenden Membran zwischen Matrix- bzw. Laminatoberfläche und Akzeptor wird bewußt verzichtet, um die theoretische Erfassung der Freigabe aus Matrices und Laminaten zu vereinfachen. Beide Phasen vermischen sich nicht, die Analytik von Bupranolol wird nicht gestört. Die Gehaltsbestimmung bei den Freisetzungen erfolgt mittels Spektralphotometer (DMR 10, Zeiss, Oberkochen) bei 276 nm. Die entnommene Akzeptorprobe wird nach der Messung in das Gefäß zurückgegeben, um den Schwund des Akzeptors zu minimieren.

V. Gehaltsbestimmung und Konsistenzmessung von Salben

1. Gehaltsbestimmungen

Zur Überprüfung des Bupranololgehaltes wird Salbenmasse in 250-ml-Erlenmeyerkolben genau eingewogen (Analysenwaage 2002 MP1, Sartorius, Göttingen) und anschließend 100 ml 0,1-N-HCl zugegeben. Unter Rühren erhitzt man die Ansätze zur Verkürzung der Versuchszeiten auf 70 °C (Versuchsdauer 4-6 h) und bestimmt den Bupranololgehalt nach Abkühlung auf 32 °C spektralphotometrisch.

Tab. 95: Vergleich von eingearbeitetem und analysiertem Bupranololgehalt in Lösungs-und Suspensionssalben
L: Lösungssalbe
S: Suspensionssalbe

Träger	Konzentration (mg/cm^3) Eingearbeitet	Analysiert Mittelw.(95%-V.B., n)
Vaselin (L)	1,72	1,70 (1,66-1,74, 6)
Vaselin (S)	45,00	45,66 (44,3-47,1 , 5)
Plastibase^R (S)	40,35	40,50 (39,6-41,4 , 6)

2. Konsistenzmessungen

Die Salbenprobe wird in eine Prüfform mit 3 cm Durchmesser, Füllhöhe etwa 4cm gefüllt und nach unterschiedlichen Lagerungszeiten die Eindringtiefe eines Mikrokonus mit dem Sur-Penetrometer PNR 6 (Sommer und Runge, Berlin-West) gemessen. Dabei erweist sich bei den unter hohen Scherbelastungen hergestellten Vaselinsalben der Mikrokonus 18-161 als zu schwer, da er während der Messung auf den Boden der Mikroprüfform auftrifft. Daher gelangt ein in der Querschnittsform identischer, jedoch wegen des verwendeten Kunststoffmaterials erheblich leichterer Fallkonus zum Einsatz. Die Versuchstemperatur beträgt 25 ^oC.

VI. Sorption von Bupranolol/Bupranololhydrochlorid an Hilfsstoffe

Sinn der Sorptionsuntersuchung ist es, eine Bewertung der eingesetzten Hilfsstoffe im Hinblick auf ihre Eignung als Füllstoff in den Steuerzonen von Laminaten vornehmen zu können. Für diesen Zweck bevorzugt werden Hilfsstoffe mit geringer Sorptionskapazität und möglichst runder Partikelform.

In zylindrischen Schraubdeckelgefäßen mit 100 ml Volumen werden zu einer $1{,}0 \cdot 10^{-2}$ molaren Bupranololllösung in dünnflüssigem Paraffin steigende Mengen des jeweiligen Hilfsstoffes zugegeben. Die Gefäße werden anschließend in ein in der NF XIV beschriebenes Gerät zur Testung von Depottabletten eingespannt (Model 393, Test Unit for Timed Relaese Preparations, Hanson, USA-Northridge) und bei 32 °C mit 25/min über 48 h umgewälzt. Danach zentrifugiert man das Sorbens ab und bestimmt den Restgehalt im Paraffin nach Verdünnung der entsprechenden Proben mit Isopropanol (1:100). Analog wird die Sorption von Bupranololhydrochlorid in HCl-saurer Lösung an die jeweiligen Hilfsstoffe untersucht. Die Tab. 96 und 97 enthalten die prozentual sorbierten Mengen in Abhängigkeit von der eingesetzten Konzentration an Sorbens, in Abb. 56 sind die konzentrationsabhängigen Sorptionsverläufe für Bupranololbase graphisch dargestellt.

Tab. 96: Sorption von Bupranolol ($1{,}0 \cdot 10^{-2}$ mol/l) an verschiedene Sorbentien (32 °C)

G 1 : Glaskugeln mit d=100-110 µm
G 2 : Glaskugeln mit d_{max} = 20 µm

Sorbens	Konzentration (%)				
	1	5	10	20	50
	sorbierte Mengen (%):				
Seesand	0	0	0	2	14
$BaSO_4$	2	3	4	14	37
Cellulose	0	2	3	13	-
Weißer Ton	4	19	38	74	-
G 1	-	0	0	0	0
G 2	-	0	18	40	71

Tab. 97: Sorption von Bupranololhydrochlorid ($1{,}0 \cdot 10^{-2}$ mol/l) an verschiedene Sorbentien (32°C)

Sorbens	Konzentration (%)	sorb. Konzentration (%)
Seesand	75	63
Seesand	50	19
Cellulose	10	6
Bariumsulfat	40	1

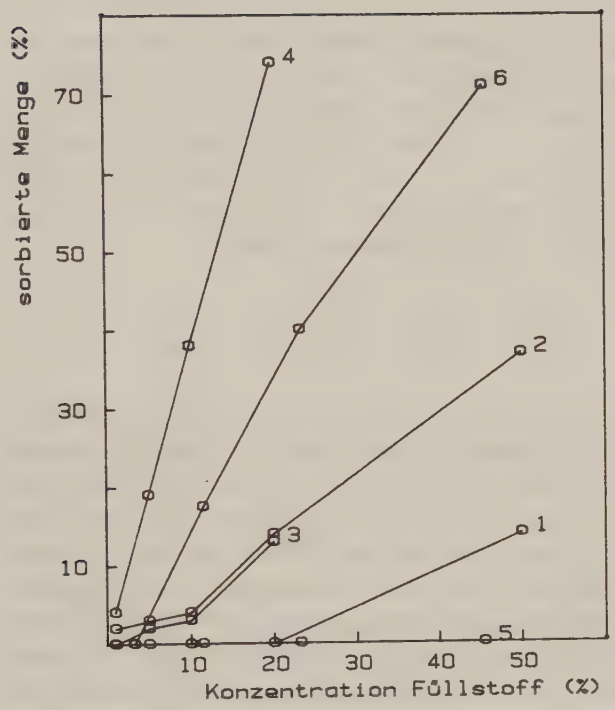


Abb. 56: Sorption von Bupranolol in Paraffin an verschiedene Hilfsstoffe (32 °C)

Stammlösung: $1{,}0 \cdot 10^{-2}$ mol/l

1 : Seesand, ungesiebt

2 : Bariumsulfat

3 : mikrokristalline Cellulose

4 : Weißer Ton

5 : Glaskugeln mit d = 100-110 µm

6 : Glaskugeln mit d_{max} = 20 µm

VII. pH-Verschiebungen während der Freisetzungen

Messungen des pH-Wertes während der Freisetzungen aus Matrices oder Laminaten führen zu einem Widerspruch zwischen experimentellen Werten und theoretischen Berechnungen (vergl. Tab. 98). Die theoretischen pH-Werte sind nach Gl. 46 unter Verwendung des experimentell bestimmten pK_S-Wertes von 9,8 für Bupranolol bei 32 °C berechnet (100).

$$H_3O^+ = \frac{K_W + \sqrt{K_W^2 + 4 \cdot K_W \cdot K_B \cdot c_B}}{2 \cdot c_B} \qquad \text{Gl. 46}$$

Die Diskrepanz zwischen experimentellen und theoretischen Werten kann nur teilweise damit erklärt werden, daß es sich bei dem Akzeptor nicht um eine reine Wasserphase handelt. Bei etwa gleich viel freigesetzter Base (1,6 und 1,82 $\cdot 10^{-4}$ mol/l) beträgt der bestimmte Unterschied zwischen experimentellem und theoretischem Wert bis zu 2 pH-Einheiten, je nachdem, ob die Base langsam (=102 h) oder schnell (=1h) freigesetzt wird. Auch bei der Laminatfreisetzung resultieren trotz erheblicher Basenkonzentrationen im Akzeptor ähnlich kleine pH-Werte wie bei der langsam freisetzenden Lösungssalbe.
Die Messungen deuten darauf hin, daß ein Teil der im Akzeptor erscheinenden Base durch eine Säure neutralisiert wird, oder daß durch Verunreinigung der Base mit einem Salz sich im Akzeptor ein Puffer bildet, unter der Voraussetzung, daß Base und Salz etwa gleich schnell freigesetzt werden.

Tab. 98: Experimentelle und theoretisch berechnete pH-Werte bei Freisetzungen von Bupranolol aus Matrices und einem Laminat (32 °C)

L : Lösungssalbe
S : Suspensionssalbe
La: Laminat

Freisetzung aus	pH-Wert ber.	pH-Wert exp.	freiges. Menge Q 10^{-4} (mol/l)	Zeit um Q freizusetzen (h)
Plastibase^{R}	9,44	7,1	0,40	6
(L, 0,2%)	9,86	7,2	1,60	102
Plastibase^{R}	9,90	9,1	1,82	1
(S, 4%)	10,52	9,0	21,25	147
Silgel 601^{R}	9,51	7,0	0,50	3
(La)	10,30	7,5	8,50	173
	10,42	7,6	13,81	355

Daher wird zunächst überprüft, welcher pH-Wert bei Bupranolol/Bupranololhydrochlorid-Gemischen in Wasser resultiert, und ob sich dieser pH-Wert nach Gl. 47 berechnen läßt (100).

$$pH = pK_W - pK_B + \log \frac{\{Base\}}{\{Salz\}} \qquad \text{Gl. 47}$$

Tab. 99: Experimentelle und theoretische pH-Werte bei Bupranolol/Bupranololhydrochlorid-Gemischen in H_2O bei 32 °C

Molverhältnis Base : Salz	c_{Base} 10^{-4}	c_{Salz} (mol/l)	pH_{exp}	pH_{ber}
0,0555	0,63	11,35	7,98	8,54
0,1369	2,35	17,16	8,57	8,93
0,1443	2,42	16,84	8,90	8,95
1,0374	3,97	3,82	9,45	9,81
2,4286	2,20	0,90	9,65	10,18
4,6014	6,59	1,43	9,65	10,46

Aus Tab. 99 wird deutlich, daß gleichzeitige Freisetzung von Base und Salz eventuell als Erklärungsmöglichkeit für die von der Theorie abweichenden pH-Werte herangezogen werden könnte. Dem widerspricht jedoch, daß aus Plastibase^R-Salben, in die 0,2% Bupranololhydrochlorid eingearbeitet ist, selbst nach 95 h kein Wirkstoff freigesetzt wird (zu geringe Löslichkeit des Salzes).

Auch die Hypothese, daß aus den Trägermaterialien saure Bestandteile freigegeben werden, die einen Teil der freigesetzten Base abpuffern, kann nach entsprechender Überprüfung aller vier eingesetzten Träger nicht aufrecht erhalten werden.

Dagegen läßt sich aus der pH-Verschiebung, die man in frisch destilliertem, auf pH 7 eingestelltem Wasser innerhalb von 5 h messen kann, folgende Erklärung ableiten: Der pH-Wert von destilliertem Wasser bei 25 °C beträgt 5,7 (entsprechend 0,03 Volumenprozent gelöstem CO_2). Nach Einstellung auf pH 7 (Versuchstemperatur: 32 °C) sinkt dieser Wert innerhalb einer Stunde auf pH 6,5 und innerhalb von fünf Stunden auf pH 6,3, um sich dann innerhalb von 120 Stunden nicht mehr zu verändern. Dieses Meßergebnis wird so interpretiert, daß nach der Neutralisation sich das CO_2-Gleichgewicht zwischen Atmosphäre und Wasser neu einstellt.

Daher lassen sich die bei langsamen Bupranololfreisetzungen gemessenen nahezu neutralen pH-Werte durch die Neutralisation der Base durch das ständig sich nachlösende CO_2 verstehen. Bei raschen Konzentrationserhöhungen der Base wie im Fall der Suspensionssalben kann nur ein Teil neutralisiert werden, so daß der pH-Wert rasch über 9 anwächst. Damit bleiben Sink-Bedingungen nicht mehr aufrecht erhalten.

VIII. Verwendete Hilfsstoffe und Hersteller

Polyethylen-Paraffin-Gel (Plastibase^{R}),
Chemische Fabrik von Heyden, D-8000 München

Vaselin DAB 8,
Vaselinwerk Hellfrisch & Co, D-2000 Hamburg

Silicon, zuschlagfrei (Silgel 601^{R}),
Wacker Chemie, D-8000 München

Silicon, (Silastic^{R} 382 "Medical Degree Elastomer"),
Dow Corning, D-4000 Düsseldorf

Paraffin, dünnflüssig DAB 8,
Mainland, D-6000 Frankfurt

Propylenglykol, PH. EUR. III,
Janssen, B-Beerse

Isopropanol, pro analysi,
Janssen, B-Beerse

Zinkoxid, mikronisiert, PH. EUR. I/II
Werner & Heubach, D-3349 Langelsheim

Bariumsulfat, PH EUR. I/II
Hoechst, D-6000 Frankfurt

Cellulose, mikrokristallin, DAB 8 (Avicel^{R} PH 101),
Lehmann & Voss, D-2000 Hamburg

Weißer Ton, PH. EUR. III,
Erbslöh & Co, D-6222 Geisenheim

Glasperlen, d = 100 - 110 µm,
B. Braun Melsungen, D-3508 Melsungen

Glaskugeln, d_{max} = 20 µm,
Dragon Werk Georg Wild, D-8580 Bayreuth

Quarzmehl, (Sikron F 600),
Quarzwerke, D-5020 Frechen

D,L - Bupranolol, D,L-Bupranololhydrochlorid,
Sanol Schwarz, D-4019 Monheim

F Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird die Wirkstofffreigabe aus Laminaten am Beispiel von Bupranolol untersucht. Wesentliches Anliegen ist es dabei, den Wirkstoff möglichst lange mit annähernd konstanten Raten freizusetzen, um die praktische Anwendung im Sinne der Transdermalen Therapeutischen Systeme zu ermöglichen.

Die erwähnten Laminate bestehen aus zwei Schichten des gleichen Trägermaterials und lassen sich wie folgt näher charakterisieren: Das Wirkstoffreservoir besteht aus einer Suspensionsmatrix. Die Freisetzung aus dem Reservoir wird durch Überschichten mit einer zweiten Zone beeinflußt. Als Steuerungsprinzipien dienen neben der unterschiedlichen Dicke der Diffusionsbarriere der variable Gehalt an Füllstoff.

Die im folgenden aufgeführten Ergebnisse resultieren vor allem aus Untersuchungen an Laminaten auf Basis von Polyethylen-Paraffin-Gel sowie auch von Vaselin. Die mit diesen halbfesten Trägern erstellten Befunde besitzen Modellcharakter. Die hier erarbeiteten Zusammenhänge wurden anschließend hinsichtlich ihrer Übertragbarkeit auf Laminate auf Siliconbasis überprüft.

1. Die Freisetzung des Arzneistoffes aus Laminaten gliedert sich in drei aufeinanderfolgende Abschnitte: Zwischen $t = 0$ und $t = t_{ss}$ (= Zeitpunkt, bei dem der stationäre Zustand erreicht ist) kann

die Anlaufphase entweder dem Burst-Effekt-Fall (= mit Arzneistoff gesättigte Steuerzone) oder dem Lag-Time-Fall (= Steuerzone enthält bei t = 0 keinen Arzneistoff) zugeordnet werden. Daran anschließend folgt die Phase der konstanten Freigabe (stationärer Zustand), die durch die Steuerzone bestimmt ist. Danach setzt das Laminat im terminalen Teil matrixkontrolliert frei.

2. Die Auswahl des Trägermaterials wird vor allem vom Diffusionskoeffizienten D_M des jeweiligen Arzneistoffes im Träger bestimmt: Wirkstoffe, die mit relativ hohen Raten freigesetzt werden sollen (z.B. 30 mg/20 cm^2 pro 24 h), erfordern Polymere, die Diffusionskoeffizienten im Bereich von 10^{-7} cm^2/s zulassen. Andernfalls ist die reproduzierbare Herstellung sehr dünner Steuerzonen (im µm-Bereich) notwendig.

3. Die Freisetzungskonstante nullter Ordnung k_o im stationären Zustand wird entsprechend dem 1. Fickschen Gesetz durch den Diffusionskoeffizienten in der Barriere D_B, die Löslichkeit des Arzneistoffes im Diffusionsmedium c_s und die Dicke der Steuerzone d bestimmt. Bei festgelegtem Trägermaterial kann das angestrebte k_o durch den Einsatz von Füllstoffen in der Steuerzone (Beeinflussung über D_B) verringert werden. Dabei zeigt sich annähernd lineare Abnahme von D_B mit Zunahme des Füllstoffgehaltes. So verringern z. B. 23% Füllstoff (Glaskugeln 100-110 µm) den Diffusionskoeffizienten auf die Hälfte.

4. Die Zeit t_{ss}, die bis zur Einstellung des stationären Zustandes vergeht, ist durch Variation der Steuerzonendicke d und des Füllstoffgehaltes beeinflußbar. Um bei vorgegebener Rate möglichst rasch in die Phase der annähernd konstanten Freisetzung zu gelangen, empfiehlt sich der Einsatz möglichst dünner Diffusionsbarrieren mit hohen Füllstoffzuschlägen.

5. Die Dauer der konstanten Freisetzung t_d läßt sich durch Einsatz von Füllstoffen in der Steuerzone im Vergleich zu füllstofffreien verlängern, ebenso durch Erhöhung ihrer Dicke d. Damit kann der Zeitindex t_d/t_{ss} durch entsprechende Füllstoffgehalte und Dicken optimiert werden kann.

6. Zusätzlich wird die Dauer der konstanten Freisetzung t_d durch die Konzentration an Wirkstoff im Reservoir c_o gesteuert. Je höher konzentriert der Arzneistoff vorliegt, desto länger hält der stationäre Zustand an. Hierbei wirken jedoch verarbeitungstechnische Eigenschaften hochkonzentrierter Pasten begrenzend. Arzneistoffpreßlinge erweisen sich, abgesehen von ihrer geringeren Stabilität bei mechanischer Belastung, gegenüber den hochkonzentrierten Suspensionsreservoiren bezüglich der Dauer t_d als unterlegen.

7. Die den Diffusionskoeffizienten D_B in Gegenwart von Füllstoffen mitbestimmende Tortuosität τ kann mit guter Näherung durch Vergleich der Freisetzun-

gen füllstoffhaltiger (D_{eff}) und füllstofffreier Matrices (D_o) ermittelt werden: $D_{eff}/D_o = \frac{\varepsilon}{\tau}$ (ε = Volumenanteil des Diffusionsmediums). Hierbei resultieren bei füllstoffhaltigen Lösungs- und Suspensionsmatrices nahezu identische τ -Werte. Andere, in der Literatur genannte Berechnungsmöglichkeiten für τ ergeben nur bedingt Kongruenz.

8. Die Übertragbarkeit der Gesetzmäßigkeiten für die Freisetzung aus Laminaten, die sich am halbfesten Träger Polyethylen-Paraffin-Gel ergeben, wird am Beispiel des Polymers Silicon demonstriert. Experimentelle Schwierigkeiten folgen aus der Tatsache, daß der Katalysator des Polymerisationsprozesses bei Anwesenheit von Aminen (Bupranolol) teilweise inhibiert wird, so daß verlängerte Polymerisationszeiten resultieren.

9. Der halbfeste Träger Vaselin zeigt bei Einwirkung von Scherkräften (z.B. Einarbeiten von Füllstoffen) deutliche Strukturveränderungen. Der Diffusionskoeffizient D_M steigt in Abhängigkeit von der Stressung des Gelgerüstes um mehr als eine Zehnerpotenz an. Mit zunehmender Lagerungsdauer gestreßter Vaselin-Zubereitungen sinken die D_M-Werte unter gleichzeitiger Konsistenzerhöhung wieder auf einen Endwert ab, der jedoch nicht den D_M-Wert ungestreßter Vaselin-Zubereitungen erreicht.

10. Die rechnerische Simulierung der experimentellen Freisetzungsverläufe ist durch Kombination von Modellgleichungen möglich, die die einzelnen Phasen

der Laminatfreisetzung erfassen. Bei Kongruenz zwischen experimentellem Verlauf und Simulierung werden die aus unabhängigen Versuchen bestimmten Werte für D_M, c_s, d und τ i.a. bestätigt. Darüberhinaus können bei vorgegebenen Konstanten mit Hilfe der Modellierung Prognosen über den Freigabeverlauf erstellt und entsprechende Optimierungen durchgeführt werden. Am Beispiel der In-Vitro-Freisetzung der membrangesteuerten Therapeutischen Systeme Nitroderm TTS^R und Scopoderm TTS^R zeigt sich, daß sich deren Freigabeverhalten auch mit einem Laminatmodell verwirklichen läßt.

G Literaturverzeichnis

(1) Abrams, J.: The role of Nitroglycerin and longacting Nitrates in conditions other than angina; Practical Cardiology 8, 45 (1982)

(2) Asker, A.F., Whitworth, C.W.: Effect of Formulation and Processing Techniques on Release of Salicylic Acid from Ointments; J. Pharm. Sci. 63, 1774 (1974)

(3) Ayres, J.W., Laskar, P.A.: Evaluating of Mathematical Models for Diffusion from Semisolids; J. Pharm. Sci. 63, 351 (1974)

(4) Baker, R.W., Lonsdale, H.K.: Controlled Release: Mechanisms and Rates; Adv.Exp.Med. Biol. 47, 15 (1974)

(5) Barr, M.: Percutaneous Absorption; J. Pharm. Sci. 51, 395 (1962)

(6) Barrer, R.W.: Diffusion and Permeation in Heterogeneous Media; in Crank, J., Park, G.S. (Hrsg.), "Diffusion in Polymers", Academic Press, London 1968

(7) Barry, B.W.: Medicaments for Topical Application; Pharm. J. 27, 322 (1975)

(8) Bitterlich, W., Wöbking, H.: Eine Methode zur direkten Bestimmung der sogenannten "Geometrischen Tortuosität"; Z.Geophys. 36, 607 (1970)

(9) Black,C.D.: Transdermal Drug Delivery Systems; U.S.Pharmacist 11, 49 (1982)

(10) Borodkin, S., Tucker, F.E.: Linear Drug Release from Laminated Hydroxypropyl Cellulose-Polyvinyl Acetate Films; J. Pharm. Sci. 64, 1289 (1975)

(11) Bottari, F., Di Colo, G., Nannipieri, E., Saettone, M.F., Serafini, M.F.: Influence of Drug Concentration on In Vitro Release of Salicylic Acid from Ointment Bases; J. Pharm. Sci. 63, 1779 (1974)

(12) Brooke, D., Washkun, R.J.: Zero-Order Drug Delivery System: Theory and Preliminary Testing; J. Pharm. Sci. 66, 159 (1977)

(13) Brockmeier, D.: Die Rekonstruktion der Freisetzungsprofile mikroverkapselter Arzneiformen durch den Mittelwert und die Varianz der Freisetzungsraten; Arzneim.-Forsch./ Drug Res. 33, 1746 (1981)

(14) Brockmeier, D., Voegele, D., von Hattingberg, H.M.: In-vitro In-vivo Correlation, a Time Scaling Problem? ; Arzneim.-Forsch./Drug Res. 35, 598 (1983)

(14a) Burger, A.: Das auflösungsverhalten von Sulfanilamid in Wasser; Pharm. Ind. 10, 626 (1973)

(15) Carman, P.C.: Flow of Gases Through Porous Media; Butterworth`s Scientific Publications, London 1956

(16) Carslaw, H., Jaeger, J.C.: Conduction of Heat in Solids; Clarendon Press, Oxford 1947

(17) Chandrasekaran, S.K., Hillman, R.: Heterogeneous Model of Drug Release from Polymeric Matrix; J.Pharm.Sci. 69, 1311 (1980)

(18) Chasseaud, L.F.: Pharmacokinetics and Metabolism of Bupranolol; in Rahn, K.H., Schrey, A. (Hrsg.) " Betablocker - 1. Bedrenol-Symposium", Frankfurt 1977, Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore 1978

(19) Chien, Y.W.: Methods to achieve Sustained Drug Delivery; in Robinson, J.R. (Hrsg.):"Sustained and Controlled Drug Delivery Systems"; Marcel Dekker Inc., New York-Basel 1978

(20) Chien, Y.W., Keshary, P.R., Huang, Y.C.,Sarpotdar, P.P.: Comparative Controlled Skin Permeation of Nitroglycerin from marketed Transdermal Delivery Systems; J. Pharm. Sci. 72, 968 (1983)

(21) Cochran, W.G.: The Distribution of the Largest of a Set of Estimated Variances as a Fraction of their Total; Ann. Eugen.(Lond.) 11, 47 (1941)

(22) Cordes, G., Hardemann, I.: Zur Analytik eines neuen Betarezeptorenblockers; Deut. Apoth. Zeit. 109, 350 (1969)

(23) Colton, C.K., Satterfield, C.N., Lai, C.J.: Diffusion and Partitioning of Macromolecules Within Finely Porous Glass; A.I.Ch.E. Journal 21, 289 (1975)

(24) Cornell, D., Katz, D.L.: Flow of Gases Through Consolidated Porous Media; Ind. Eng. Chem. 45, 2145 (1953)

(25) Crank, J.: The Mathematics of Diffusion; Clarendon Press, Oxford 1956

(26) Dallavalle, J.M.: Micromeritics; Pitman Publishing Corporation, New York - London 1948

(27) Dasta, J.F., Geraets, D.R.: Topical Nitroglycerin: New Twist to an Old Standby; American Pharmacy 22, 29 (1982)

(28) Davies, S.S., Khanderia, M.S.: Rheological Charakterisation of Plastibases and the Effect of Formulation Variables on the Consistency of these Vehicles I: Continuous Shear Viscometry; Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr. 1, 11 (1980)

(29) Demma, F.J., Wilson,R.R.: The Transdermal Administration of Nitrates: An Overview; Angiology 34, 1 (1983)

(30) Desai, S.J., Simonelli, A.P., Higuchi, W.I.: Investigation of Factors Influencing Release of Solid Drug Dispersed in Inert Matrices; J.Pharm.Sci. 54, 1460 (1965)

(31) Donbrow, M., Samuelov, Y.: Zero order drug delivery from double-layered porous films: release rate profiles from ethyl cellulose, hydroxypropylcellulose and polyethylene glycol mixtures; J. Pharm. Pharmacol. 32, 463 (1980)

(32) von Engelhard, W.: Der Porenraum der Sedimente; Springer Verlag, Berlin - Göttingen - Heidelberg 1960

(33) Erös, I.: Rheologische Untersuchungen des Strukturabbruches und der Srukturregeneration einiger Salbengele; Sci. Pharm. 43, 22 (1975)

(34) Erös, I., Kedvessy, G.: Verwendung von mikrokristallinem Paraffin bei der Salbenbereitung; Deut. Apoth. Zeit. 112, 665 (1972)

(35) Finger, K.F., Lemberger, A.P., Higuchi, T., Busse, L.W., Wurster, D.E.: Investigation and Development of Protective Ointments: The Influence of Active Filler on the Permeability of Semisolids; J. Am. Pharm. Ass., Sci. Ed. 49, 569 (1960)

(36) Florence, A.T., Elworthy, P.H., Rahman, A.: Dissolution Rate of Soluble Salts; J. Pharm. Pharmacol. 25, 779 (1973)

(37) Flynn,G.L.: Influence of Physicochemical Properties of Drug and System in Release of Drugs from Inert Matrices; Adv. Exp. Med. Biol. 47, 73 (1974)

(38) Flynn, G.L., Roseman, T.J.: Membrane Diffusion II: Influence of Physical Adsorption on Molecular Flux through Heterogeneous Dimethylpolysiloxane Barriers; J. Pharm. Sci. 60, 1788 (1971)

(39) Flynn, G.L., Yalkowsky, S.H., Roseman, T.J.: Mass Transport Phenomena and Models: Theoretical Concepts; J. Pharm. Sci. 63, 479 (1974)

(40) Flynn, G.L., Carpenter, O.S., Yalkowski, S.H.: Total Mathematical Resolution of Diffusion Layer Control of Barrier Flux; J.Pharm. Sci. 61, 312 (1972)

(41) Fricke, H.: The Electric Conductivity and Capacity of Disperse Systems; Physics 1, 106 (1931)

(42) Geankoplis, C.J.: Mass Transport Phenomena; Holt, Rhinehart, Winston, New York 1972

(43) Garrett, E.R., Chemburkar, P.B.,: Evaluation, Control and Prediction of Drug Diffusion Through Polymeric Membranes I: Methods and Reproducibility of Steady-State Diffusion Studies; J. Pharm. Sci. 57, 944 (1968)

(44) Garrett, E.R., Chemburkar, P.B.: Evaluation, Control and Prediction of Drug Diffusion Through Polymeric Membranes II; J. Pharm. Sci. 57, 949 (1968)

(45) Garrett, E.R., Chemburkar, P.B.: Evaluation, Control and Prediction of Drug Diffusion Through Polymeric Memranes III: Diffusion of Barbiturates, Phenylalkylamines, Dextromethorphan, Progesterone and other Drugs; J. Pharm. Sci. 57, 1401 (1968)

(46) Graham, M., Proudfoot, S.G.: The Influence of Particle Size on the Mechanism of Drug Release from a Polyethylene-Mineral Oil Gel, Plastibase 50W; 3rd Int. Conf. Pharm. Technol., Paris 1983

(47) Haleblian, J., Runkel, R., Mueller, N., Christopherson, J.: Steroid Release from Silicone Elastomer Containing Excess Drug in Suspension; J. Pharm. Sci. 60, 541 (1971)

(48) Hailer,M.: Freisetzung von Salicylsäure aus Suspensionssalben: Liberation im Membranmodell im Vergleich zur Wirkstoffabgabe an excidierte Haut; Dissertation, Saarbrücken, 1981

(49) von Hattingberg, H.M., Brockmeier, D., Voegele, D.: Momentanalyse und in-vitro/in-vivo-Korrelation; Acta Pharm. Technol. 30, 93 (1984)

(50) Haughey, D.P., Beveridge, G.S.G.: Structural Properties of Packed Beds - A Review; Can. J. Chem. Eng. 47, 130 (1969)

(51) Hellenbrecht, D., Lemmer, B., Wiethold, G., Grobecker, H.: Measurement of Hydrophobicity, Surface Activity, Local Anaesthesia and Myocardial Conduction Velocity as Quantitative Parameters of the Non Specific Membrane Affinity of Nine β - Adrenergic blocking Agents; Naunyn-Schmiedeberg`s Arch. Pharmacol. 227, 211 (1973)

(52) Heilmann, K.: Therapeutische Systeme, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1977

(53) Higuchi, T.: Rate of Release of Medicaments from Ointment Bases containing Drugs in Suspension; J. Pharm. Sci. 50 , 874 (1961)

(54) Higuchi, T.: Mechanism of Sustained-Action Medication; J. Pharm. Sci. 52, 1145 (1963)

(55) Higuchi, T.: Physical Chemical Analysis of Percutaneous Absortion Process from Creams and Ointments; J. Soc. Cosm. Chem. 11, 85 (1960)

(56) Higuchi, W.I., Higuchi, T.: Theoretical Analysis of Diffusional Movement Through Heterogeneous Barriers; J. Am. Pharm. Ass. Sci. Ed. 49, 598 (1960)

(57) Higuchi, W.I.: Analysis of Data on the Medicament Release from Ointments; J. Pharm. Sci. 51, 802 (1962)

(58) Holtermann, W., Lochner W.: Zur Analyse der β - Rezeptoren des Herzens. Untersuchungen anhand der Dosis - Wirkungskurven von Isoprenalin, Propranolol und KL-255; Arznneim.-Forsch./Drug Res. 20, 8 (1970)

(59) Hoogschagen, J.: Diffusion in Porous Catalysts and Adsorbants; Ind. Eng. Chem. 47, 906 (1955)

(60) Horsch, W., Löschenburg, M.: Beiträge zur Arzneistoffliberation aus Suspensionssalben; Pharmazie 36, 823 (1981)

(61) Hüttenrauch, R.: Stukturniveaus der Salbengele; Pharmazie 27, 169 (1972)

(62) Hüttenrauch, R., Fricke, S.: Abhängigkeit der Wirkstoffabgabe aus Salben vom Ordnungsgrad der festen Phase; Pharmazie 34, 437 (1979)

(63) Hüttenrauch, R., Fricke, S.: Molekulargalenik: 7. Mittteilung: Mechanische Aktivierung der Salben, ein indirekter Nachweis ihrer Quartärstruktur; Pharmazie 31, 408 (1976)

(64) Hüttenrauch, R., Fricke, S., Baumann, V.: Ordnungszustand, Eigenschaften und Strukturdynamik in scherkristallisierten Salben; Pharmazie 37, 25 (1982)

(65) Hüttenrauch, R., Fricke, S.: Zur Bedeutung der Fehlordnung für die Struktur- und Eigenschaftscharakteristika von Salben und Pasten; Pharmazie 37, 385 (1982)

(66) Hüttenrauch, R., Fricke, S.: Bedeutung des Ordnungszustandes der Flüssigphase für die Wirkstoffabgabe aus Salben; Pharmazie 37, 671 (1982)

(67) Hüttenrauch, R. Fricke, S.: Dynamik der Salbenstruktur; Pharmazie 35, 327 (1980)

(68) Hüttenrauch, R. Süss, W., Schmeiss, U.: Beeinflussung der Eigenschaften von Kohlenwasserstoff-Salben; Pharmazie 28, 665 (1973)

(69) Hurd, R. N.: Poroplastic Transdermal Drug Delivery Systems; Pharm. Tech. Conference `84

(70) Kagiwada, K., Osada, E. Murai, T.: Antiarrhytmic Activity of Beta - Receptor Blocking Agent, 1-tert-Butylamino-3(2-chloro-5-methylphenoxy)-2-propanol Hydrochloride (KL 255); Pharmacometrics 7, 107 (1973)

(71) Karim, A.: Transdermal Absorption of Nitroglycerin from Microsealed Drug Delivery (MDD) System; Angiology, 21, 985 (1983)

(72) Kehne, K., Vogt, H., Merkle, H.P.: Polymerfilme als Arzneistoffträger: Untersuchungen des in vitro-Freigabeverhaltens aus Polyamid-, Polyvinylacetat- und Polyacrylat-Filmen; Acta

Pharm. Technol. 27, 17 (1981)

(73) Kedvessy, G., Erös, I: Die Strukturstabilität von Salbengelen; Deut.Apoth.Zeit. 114, 1349 (1974)

(74) Knoch, A.: Untersuchungen zur Wirkstofffreigabe aus Transdermalen Freigabesystemen; Dissertation, Heidelberg 1984

(75) Koizumi, T, Ueda, M., Kakemi, M., Kameda, H.: Rate of release of Medicaments from ointment bases containing drugs in suspensions; Chem. Pharm. Bull. 23, 3288 (1975)

(76) Kostenbauder, H.B., Martin, A.N.: A Rheological Study of Some Pharmaceutical Semisolids; J. Am. Pharm. Ass. Sci. Ed. 43, 401 (1954)

(76a) Kramer, S.F., Flynn, G.L.: Solubility of organic hydrochlorides; J. Pharm. Sci. 61, 1896 (1972)

(77) Kydonieus, A.F. (Hrsg.), Controlled Release Technologies: Methods, Theory and Applications; Vol. I,II, CRC Press, Boca Raton Florida (1980)

(78) Langer, R.: Zero order Release, Magnetic Control and Polypeptide Release; Kontrollierte Arzneistofffreisetzung, Internationales Symposium der A.P.V., Bad Homburg 1984

(79) Levy, G.: Effect of Dosage Form on Drug Absorption, a Frequent Variable in Clinical Pharmacology; Arch. int. Pharmacodyn. 152, 59 (1974)

(80) Lichey,J.: Konstanter Arzneistofftransport durch Verteilungsmembranen und Vorhersagemöglichkeiten mit Hilfe der Polymereigenschaften; Dissertation, Düsseldorf 1982

(81) Lippold, B.C.: Biopharmazie; Wissenschatliche Verlagsgesellschaft , Stuttgart 1984

(82) Lippold, B.C.: Bioverfügbarkeit und Bioäquivalenz; A.P.V.-Kurs Biopharmazie, Düsseldorf 1981

(83) Lippold, B.C.: Wirkstofffreisetzung aus Salben; Forum Technologicum, 28. Jahreskongreß der A.P.V., München 1982

(83) Lippold, B.C.: Biopharmazeutische Gesichtspunkte zur Entwicklung und Anwendung von Salben; Pharm. Ind. 38, 2 (1976)

(84) Lippold, B.C.: Beziehungen zwischen In-vitro und In-vivo-Auflösung bzw. resultierenden Plasmakonzentrationen; Pharm. Ztg. 127, 2167 (1982)

(85) Lippold; B.C.: In vitro Methods for Simulating the Absorption of Drugs, in Brandau, R., Lippold, B.H. (Hrsg.), "Dermal and Transdermal Absorption", Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1982

(86) Lippold, B.C.: Wirkstoffresorption aus Dermatika; Deut. Apoth. Zeit. 121, 2585 (1981)

(87) Lippold, B.C., Teubner, A.: Einfluß verschiedener Salbengrundlagen auf die Wirkung von Nikotinsäurebenzylester in Lösungssalben; Pharm. Ind. 43, 1123 (1981)

(88) Lippold, B.C., Teubner, A.: In vitro - Freisetzung von Nikotinsäurebenzylester aus verschiedenen Lösungssalben; Acta Pharm. Technol. 28, 115 (1982)

(89) Lippold, B.C., Teubner, A.: Biopharmazeutische Qualität von Arzneiformen insbesondere für lokale Anwendung, abgeleitet aus Wirkungsmessungen; Pharm. Ind. 43, 71 (1981)

(90) Lippold, B.C., Förster, H.: Entwicklung, Herstellung und In vitro Testung von peroralen Depotarzneiformen mit konstanter Wirkstoffliberation am Beispiel des Theophyllins; Pharm. Ind. 44, 735 (1982)

(91) Lippold, B.C., Förster, H.: Diffusion von Theophyllin durch isolierte zuschlaghaltige Ethylcellulose - Membranen; Acta Pharm. Technol. 27, 169 (1981)

(92) Lippold, B.C., Schneemann, H.: The Influence of Betamethasone-17-benzoate from Solution- and Suspension-Type Ointments; Int. J. Pharm. 22, 31 (1984)

(93) Lippold, B.C., Kurka, P.: Einfluß von Herstellung und Lagerung auf die Arzneistofffreisetzung aus Lösungssalben; Pharmazie 38, 347 (1983)

(93a) Lippold, B.C., Lippold, B.H., Lichey, J.F.: Arzneistofftransport durch lipophile Polymermembranen; Acta Pharm. Technol. 30, 56 (1984)

(94) Lippold, B.H., Lichey, J.: Löslichkeits - pH - Profile mehrprotoniger Arzneistoffe am Beispiel des assoziierenden Dimetindens und des zwitterionischen Liothyronins; Arch.Pharm. 314, 541 (1980)

(94a) Lippold, B.H., Lichey, J.F.: Arzneistofftransport durch lipophile Polymermembranen; Acta Pharm. Technol. 30, 140 (1984)

(95) Loth, H., Holla-Benninger, A., Hailer, M.: Untersuchung der Arzneistoffliberation aus Salben; Pharm. Ind. 41, 1779 (1974)

(96) Loth, H., Holla-Benninger, A., Hailer, M.: Untersuchung der Arzneistoffliberation aus Salben; ibid. 41, 789 (1974)

(97) Lovering, E.G., Black, D.B.: Diffusion Layer Effects on Permeation of Phenylbutazone Through Polydimethylsiloxane; J. Pharm. Sci. 63, 1399 (1974)

(98) Lueck, L.M., Wurster, D.E., Higuchi, T., Lemberger, A.P., Busse, L.W.: Investigation and Development of Protective Ointments I,II; J. Am. Pharm. Ass. Sci. Ed. 46, 694 (1957)

(99) Mackie, J.S., Meares, P.: The Diffusion of Electrolytes in a Cation - Exchange Resin Membrane; Proc. Roy. Soc. A 232, 498 (1955)

(100) Martin, A.D., Swarbrick, J., Cammarata, A.: Physikalische Pharmazie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1980

(101) Michaels, A.S.: Application of the Theory of Molecular Transport in Polymers to the Design of Controlled Drug Delivery Systems; Polymer Preprints 20, 332 (1979)

(102) Michaels, A.S., Chandrasekaran, S.K., Shaw, J.E.: Drug Permeation Through Human Skin: Theory and In Vitro Experimental Measurement; A.I.Ch.Jour. 21, 985 (1973)

(102a) Miyazaki, S., Oshiba, M., Nadei, T.: Precaution on Use of Hydrochloride Salts in Pharmaceutical Formulation; J. Pharm. Sci. 70, 594 (1981)

(103) Most, C.F.: Some Filler Effects onDiffusion in Silicone Rubber; J. appl. Polymer. Sci. 14, 1019 (1970)

(104) Müller, P., Imhof, P.R., Burkhart, F., Chu, L.-C., Gerardin, A.: Human Pharmacological Studies of a New Transdermal System Containing Nitroglycerin; Eur. J. Clin. Pharmacol. 22, 473 (1982)

(105) Muhr, A.H., Blanchard, J.M.V.: Diffusion in Gels; Polymer 23, 1012 (1982)

(106) Neale, G.H., Nader, W.K.: Prediction of Transport Processes within Porous Media: Diffusive Flow Processes within an Homogeneous Swarm of Sherical Particals; A.I.Ch.E. Journal 19, 112 (1973)

(107) Noll, W.: Chemie und Technologie der Silikone; Verlag Chemie, Weinheim 1968

(108) Olanoff, L., Koinis,T., Anderson, J.M.: Controlled Release of Tetracycline I: In Vitro Studies with a Trilaminate 2-Hydroxyethyl Mathacrylate-Methyl Methacrylate System; J. Pharm. Sci. 68, 1147 (1979)

(109) Ostrowski, J., Voegele, D., Brockmeier, D., von Hattingberg, H.M., Blasini, R., Bruegmann, U., Resag, K., Rudolph, W., Weidemann, H.: In vivo Relevanz von in vitro-Liberationsergebnissen; Acta Pharm. Technol. 29, 295 (1983)

(110) Parikh, N.H., Babar, A., Plakogiannis, F.M.: Transdermal Therapeutic Systems; Pharm. Acta Helv. 59, 11 (1984)

(111) Parikh, N.H., Babar, A., Plakogiannis, F.M.: TransdermalTherapeutic Systems (Part 2); Pharm. Acta Helv. 59, 11 (1984)

(112) Parke, T.V., Davis, W.W.: Use of Apparent Dissociation Constants in Qualitative Organic Analysis; Anal. Chem. 26, 642 (1954)

(113) Pendleton, R.G., Petta; J.M., Hahn, R.A.: Studies on the Myocardial Repressant Effect of Kl-255: A Beta Adrenergic Receptor Antagonist; Arch. int. Pharmacodyn. 187, 75 (1970)

(114) Patel, D.C., Fox, J.L., Higuchi, W.I.: Physical Model Approach in the Study of the Transport of Alkyl Amines across a Silicone Rubber Membrane in a Two-Chamber Diffusion Cell; J. Pharm. Sci. 73, 1028 (1984)

(115) Petersen, E.E.: Diffusion in a Pore of Varying Cross Section; A.I.Ch.E. Journal 4, 343 (1958)

(116) Perkins, F.M., Osoba, J.S., Ribe, K.G.: Resistivity of Sandstones as related to the Geometry of their Interstitial Water; Geophysics 21, 1071 (1956)

(117) Price, N.: Transdermal Delivery of Scopolamine for Prevention of Motion-Induced Nausea in Rough Seas; Clin. Therap. 2, 258 (1970)

(118) Retzlaff, G., Rust, G., Waibel, J.: Statistische Versuchsplanung;
Verlag Chemie, Weinheim - New York 1978

(119) Roseman, T.J.: Silicone Rubber: A Drug Delivery System for Contraceptive Steroids; Adv. Exp. Med. Biol. 47, 99 (1974)

(120) Roseman, T.J.: Release of Steroids from a Silicone Polymer; J. Pharm. Sci. 61, 46 (1972)

(121) Roseman, T.J., Higuchi, W.I.: Release of Medroxyprogesteron from a Silicone Polymer; J. Pharm.Sci. 59, 353 (1970)

(122) Roseman, T.J., Yalkowski, S.H.: Importance of Solute Partitioning on the Kinetics of Drug Release from Matrix Systems; in Paul, D.R., Harris, F.W. (Hrsg.), "Controlled Release Polymeric Formulations"; ACS-Symp., Ser.33, Am. Chem. Soc., Washington 1976

(123) Sachs, L.: Angewandte Statistik; Springer Verlag Berlin - Heidelberg - New York 1978

(124) Samuelov, Y., Donbrow, M., Friedman, M.: Sustained Release of Drugs from Ethylcellulose Polyethylene Glycol Films and Kinetics of Drug Release; J. Pharm. Sci. 68, 325 (1979)

(125) Satterfield, C.N., Colton, C.K., Pitcher, W.H.: Restricted Diffusion in Liquids within Fine Pores; A.I.Ch.E. Journal 19, 628 (1973)

(126) Schantz, E.J., Lauffer, M.A.: Diffusion Measuremants in Agar Gel; Biochem. 1, 658 (1962)

(127) Scheuplein, R.J., Blank, I.H.: Permeability of the Skin; Physiol. Rev. 51, 702 (1971)

(128) Scheffé, H.: A Method for Judging all Contrasts in the Analysis of Variance; Biometrika 40, 87 (1953)

(129) Scheidegger, A.: The Physics of Flow through Porous Media; University of Toronto Press, Toronto 1974

(130) Schlögl, R., Stein, B.: Zur Diffusion in räumlich vernetzten Gelen; Z. Elektrochem. 62, 340 (1958)

(131) Schneemann, H.: Einfluß von Vehikeln auf die Bioverfügbarkeit von Betamethason-17-benzoat aus Lösungs- und Suspensionssalben; Dissertation, Düsseldorf 1983

(132) Schopper, J.: A Theoretical Investigation on the Formation Factor / Permeability / Porosity Relationship Using a Network Model; Geophys. Prosp. 14, 301 (1966)

(133) Schwartz, J.B., Simonelli, A.P., Higuchi, W.I.: Drug Release from Wax Matrices I, II; J. Pharm. Sci. 57, 274 (1968)

(134) Serajuddin, A.T.M., Mufson, D.: pH-Solubility Profiles of oOrganic Bases and Their Hydrochloric Salts; Pharm. Res. 2, 65 (1985)

(135) Shaw, J.E., Chandrasekaran, S.K.: New Procedures for Evaluating Cutaneous Absorption; in Dill, V.A., Lazar, P. (Hrsg.), "Cutaneous Toxicity"; Academic Press Inc. New York 1977

(136) Shaw, J.E., Chandrasekaran, S.K., Taskovich, L.: Use of Percutaneous Absorption for Systemic Administration of Drugs; Pharm. J. 27, 325 (1975)

(136a) Streng, W.H., Swee, K. H., Helms, P.E. Tan, H.G.H.: General Treatment of pH-Solubility Profiles of Weak Acids and Bases and the Effect of Different Acids on the Solubility of a Weak Base; J.Pharm. Sci. 73, 1679 (1984)

(137) Sucker, H.: Vaselinen, Gebrauchseigenschaften und Gütebeurteilung; Pharm. Unserer Zeit 2, 87 (1973)

(138) Slitchter, C.F.: Laws of the Rectilinear Flow of Ground Water through a Soil; 19 Annual Report U. S. Geol. Surv. Pt. 2, 295 (1897)

(139) Voegele, D., Brockmeier, D., Lippold, B.C., von Hattingberg, H.M.: Untersuchungen zur Vergleichbarkeit von in-vitro Liberationsbedingungen; Pharm. Ind. 45, 720 (1983)

(140) Voegele, D., Brockmeier, D., von Hattingberg, H.M., Lippold,B.C.: Die mittlere Auflösezeit - ein Parameter zurPrüfung von Liberationsbedingungen auf Vergleichbarkeit; Acta Pharm. Technol. 29, 167 (1983)

(140a) Voegele, D.: Zur Bedeutung der Verteilung der Verteilungsfunktion der Freisetzungszeiten für die Galenik; Dissertation, Düsseldorf 1985

(141) Wahlgren, S.: Untersuchungen anh Suspensionssalben; Pharmazie 34, 545 (1979)

(142) Wahlgren, S., Führer, C.: Untersuchungen über Lufteinschlüsse in Salben; Deut. Apoth. Zeit. 114, 1091 (1974)

(143) Winsauer, W.O., Shearin, H.M., Masson, P.H., Williams, M.: Resistivity of Brine - Saturated Sands in Relation to Pore Geometry; Bull. Am. Ass. Petr. Geol. 36, 253 (1952)

(144) Wolff, M., Cordes, G., Luckow, V.: In Vitro and In Vivo-Release of Nitroglycerin from a New Transdermal Therapeutic System; Pharm. Res. 2, 23 (1985)

(145) Wood, D.A.: Polymeric Materials Used in Drug Delivery Systems; in Florence, A. T. (Hrsg.), "Materials Used in Pharmaceutical Formulation"; Blackwell Scientific Publications, Oxford-London-Edinburgh-Boston-Palo Alto-Melbourne 1984

(146) Wyllie, M.R.J., Spangler, M.B.: Application of Electrical Resistivity Measurements to Problem of Fluid Flow in Porous Media; Bull. Am. Ass. Petr. Geol. 36, 359 (1952)

L E B E N S L A U F

Peter Kurka	Geboren am 11.3.1955 in Ratibor als Sohn des Berufsoffiziers Franz Kurka und seiner Ehefrau Helene, geborene Bednarek. Seit 1983 verheiratet mit Christine Kurka, geborene Hegemann, 1 Kind
Schulbildung	1961-1964 Volksschule Inningen/Augsburg 1965-1974 Holbein Gymnasium Augsburg
Reifeprüfung	22.6.1974 in Augsburg
Wehrdienst	1.4.75 - 15.11.75
Studium der Pharmazie	WS 1975 - WS 1980
Pharmazeutische Prüfung	1.7.1980
Approbation	24.7.1980
Wissenschaftl. Arbeit	August 1980 - Mai 1985 unter Anleitung von Herrn Prof.. Dr. B. C. Lippold am Institut für Pharmazeutische Technologie der Universität Düsseldorf